

Risperidona no tratamento da
dependência de cocaína/crack

Nº 137
Março/2015



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2015 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

Home Page: www.conitec.gov.br -> CONITEC



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e a segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para a que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabe à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGTIS) da SCTIE – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao



relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



SUMÁRIO

1. RESUMO EXECUTIVO	5
2. APRESENTAÇÃO.....	7
3. SITUAÇÃO CLÍNICA.....	7
4. A TECNOLOGIA	10
5. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	11
6. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	22
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	23
8. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC	23
9. CONSULTA PÚBLICA.....	24
10. DELIBERAÇÃO FINAL.....	26
11. DECISÃO.....	27
12. REFERÊNCIAS	28



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: risperidona (Risperdal®).

Indicação: tratamento de dependência química (CID-10: F10-19 - Transtornos mentais e comportamentais devido ao uso de substância psicoativa) direcionado aos indivíduos em uso de cocaína/*crack*.

Demandante: Procuradoria da República do Rio Grande do Sul.

Contexto: As farmacodependências representam um importante impacto, tanto para o indivíduo quanto para a sociedade em todo o mundo, relacionadas com mais de 180.000 mortes anuais. No Brasil, estima-se que cerca de 370 mil indivíduos façam uso *crack* (uma forma de uso de cocaína) nas capitais brasileiras. No Sistema Único de Saúde (SUS), destacam-se as ações planejadas para a Rede de Atenção Psicossocial (RAPS), com o auxílio, tanto de unidades específicas, como o Centro de Atenção Psicossocial Álcool e Drogas (CAPS – AD), quanto a articulação com as Unidades Básicas de Saúde, buscando uma atuação no cuidado, na atenção integral e continuada desses indivíduos. Nesse aspecto, são relatados potenciais benefícios da adoção de tratamentos, sobretudo não farmacológicos, incluindo psicoterapias e intervenções comportamentais.

Pergunta: A risperidona é eficaz e segura no tratamento de pessoas com dependência de cocaína/*crack*?

Evidências científicas: A partir de buscas nas bases de dados MEDLINE, *Cochrane Library* e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) foram identificadas 75 referências que, após o processo de seleção, resultaram na inclusão de 4 revisões sistemáticas. Tais revisões avaliaram os antipsicóticos atípicos risperidona, olanzapina, quetiapina e aripiprazol, e o antipsicótico típico haloperidol. De maneira geral, os ensaios clínicos randomizados (ECR) disponíveis avaliaram desfechos de eficácia no abandono de terapia, uso da substância, fissura e gravidade da dependência. O único desfecho favorável ao uso da risperidona, comparado ao placebo, foi a melhora da adesão terapêutica, com um Risco Relativo (RR) = 0,87 (IC95%: 0,79 a 0,97; n = 389). Quando avaliados como classe, os antipsicóticos apresentaram pior desempenho no desfecho de fissura, com uma Diferença de Médias (DM) = 0,12 (IC95%: 0,02 a 0,22, n = 255). Dados de segurança nestes indivíduos foram escassos, mas os eventos adversos mais comuns



foram sonolência, ganho de peso, e, no caso do uso intramuscular da risperidona, espasmos musculares e discinesia tardia.

Avaliação de Impacto Orçamentário: Com base no balanço desfavorável dos benefícios de uso da risperidona no tratamento de pessoas com dependência de cocaína/*crack*, não foram realizadas estimativas de impacto orçamento para a indicação deste tratamento no SUS.

Discussão: As evidências disponíveis, resgatadas após seleção e análise crítica, não suportam a existência de benefícios potenciais do uso da risperidona nos desfechos de aderência terapêutica, consumo da substância, fissura, gravidade da dependência e efeitos adversos em indivíduos com dependência de cocaína/*crack*. Além disso, é importante destacar que a única vantagem estatisticamente significativa apresentada (melhora na adesão terapêutica) pode estar associada a conduções questionáveis das metanálises. Por fim, o uso de antipsicóticos também foi associado a desfechos negativos, como a depressão e descontinuação, e é importante destacar sua tendência de piora da fissura com os antipsicóticos, sendo isso de extrema relevância na falha terapêutica da dependência.

Recomendação da CONITEC: Pelo exposto, os membros da CONITEC, em sua 29ª reunião, realizada nos dias 01/10 e 02/10/2014, por unanimidade, recomendaram pela não incorporação da risperidona para o tratamento de pessoas com dependência de cocaína/*crack*.

Consulta pública: Durante o período de 11/11/2014 a 01/12/2014 foram recebidas 10 contribuições de profissionais da área da saúde. Concluiu-se que as contribuições da consulta pública não alteraram a deliberação inicial sobre o tema.

Deliberação Final: Recomenda-se a não incorporação do medicamento risperidona no tratamento da dependência de cocaína/*crack* no SUS. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 100/2014.



2. APRESENTAÇÃO

Em janeiro de 2014, por meio do Of.PR/RS/2º Ofício Cível nº 227/2014 da Procuradoria da República do Rio Grande do Sul, foi solicitado à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) a instauração de processo administrativo com o intuito de avaliar o pedido de incorporação de risperidona para o tratamento de dependência química (CID-10: F10-19 - Transtornos mentais e comportamentais devido ao uso de substância psicoativa) no Sistema Único de Saúde (SUS), mais especificamente, direcionado às demandas por indivíduos em uso de cocaína/*crack*.

Após análise pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) do material anexado ao Ofício encaminhado, o qual continha relatos e pareceres médicos, inclusive do Hospital das Clínicas de Porto Alegre e da Associação Brasileira de Psiquiatria, esclarecendo os efeitos da risperidona no controle de sintomas de fissura, psicose, entre outros, que embasavam a solicitação, constatou-se a necessidade de ampla busca pelas melhores evidências disponíveis e sua devida análise. Tal produto, elaborado pelo DGITS, é apresentado neste relatório.

3. SITUAÇÃO CLÍNICA

Contexto

O consumo de substâncias, referindo-se aqui como qualquer forma de auto-administração de substância psicoativa, assim como as farmacodependências, representam um importante impacto, tanto para o indivíduo quanto para a sociedade em todo o mundo, com estimativas de 8,9% da carga global das doenças relacionadas ao consumo de substâncias psicoativas e mais de 180.000 mortes anuais [1,2]. Nesse aspecto, o relatório da *United Nations Office on Drugs and Crime* (UNODC) estimou que entre 162 e 324 milhões de pessoas (3,5 a 7,0% da população global entre 15 e 64 anos de idade), fizeram uso de substâncias ilícitas em 2012, sendo *cannabis* a substância mais comum, seguida dos opioides, da cocaína e das anfetaminas [2]. Tal relatório estimou um número próximo de 17 milhões de pessoas que consumiram cocaína em todo o mundo. Quanto ao perfil, o consumo de substâncias ilícitas é



uma atividade predominantemente masculina e mais prevalente entre jovens do que em grupos etários mais velhos [1].

Já no Brasil, um inquérito realizado nas capitais brasileiras, com aproximadamente 25.000 pessoas, pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) [3], no ano de 2012, permitiu estimar o número e perfil de consumo de usuários de crack (uma forma da cocaína que pode ser fumada). Assim, nestes locais, estima-se uma prevalência de 0,81% (Intervalo de Confiança de 95% - IC95%: 0,76 a 0,86), ou seja, cerca de 370 mil usuários. Nesses mesmos municípios, a estimativa para o número de usuários de substâncias ilícitas em geral (com exceção da cannabis) é de 2,28% (IC95%: 2,17 a 2,38), aproximadamente 1 milhão de usuários

De acordo com a décima versão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – CID-10, uma pessoa com pelo menos três de seis critérios pré-definidos pode ser diagnosticada como dependente. Desses os critérios mais facilmente avaliados são: a abstinência, ou seja, sintomas físicos e psicológicos presentes na redução ou interrupção do uso da substância, e a tolerância, uma necessidade de quantidades graduais da substância para obter os mesmos efeitos [1,4].

A dependência é descrita como um transtorno mental ocasionado pelo consumo de substâncias psicoativas, ou seja, que afetam os processos cerebrais normais da senso-percepção, das emoções e da motivação. Apesar das substâncias psicoativas apresentarem diferentes mecanismos de ação com consequentes diferenças de efeitos, estruturas de tolerância e sintomas de abstinência, a maneira como afetam as regiões cerebrais ligadas à motivação são similares. Tal fato tem grande relevância nesta situação clínica, pois apesar de multifatorial, a evolução da dependência pode ser considerada parte de um processo de aprendizagem, onde a pessoa sente um efeito psicoativo altamente satisfatório ou reforçador ao consumir a substância, aumentando a chance de que o comportamento se repita [1,5].

Especificamente, a cocaína, um alcaloide presente nas folhas da planta *Erythroxylon coca*, após a exposição por inalação (aspirada ou fumada) ou injeção, impede a recaptura de transmissores como a dopamina (relacionada, dentre outras, a situações prazerosas), prolongando os seus efeitos; mas com um desequilíbrio, que pode, inclusive, provocar sintomas de tipo psicótico. É possível que ocorra tolerância a curto prazo, além de depressão ao cessar o consumo e, além disso, o consumo prolongado apresenta deficiências cognitivas, anomalias em regiões específicas do córtex cerebral, insuficiências na função motora e diminuição do tempo de reação [1,5].



Tratamento

Como reflexo dos relevantes impactos sociais que o consumo de cocaína, sobretudo na forma de crack, importantes iniciativas têm sido adotadas na melhoria deste cenário. Como exemplo, em 2010, o Decreto nº 7.179 instituiu o “Plano Integrado de Enfrentamento ao Crack e outras Drogas”, com vistas à prevenção do uso, ao tratamento e à reinserção social de usuários e ao enfrentamento do tráfico de crack e outras drogas ilícitas. Em 2011, foi também lançado o Programa “Crack, É Possível Vencer”, com medidas de integração de ações em três eixos: Prevenção, Cuidado e Autoridade. Concomitantemente, dentro do Sistema Único de Saúde (SUS), destacam-se as ações planejadas para a Rede de Atenção Psicossocial (RAPS), com o auxílio, tanto de unidades específicas, como o Centro de Atenção Psicossocial Álcool e Drogas (CAPS – AD), quanto a articulação com as Unidades Básicas de Saúde, buscando uma atuação no cuidado, na atenção integral e continuada desses indivíduos [6].

Variadas psicoterapias e intervenções comportamentais têm sido empregadas no tratamento da dependência. Como exemplo, pode-se destacar o uso de terapias cognitivo-comportamentais, onde, por meio da identificação e subsequente modificação das maneiras de pensar desadaptadas, é possível eliminar ou reduzir os sentimentos ou comportamentos negativos [1]. O próprio Caderno de Atenção Básica de Saúde Mental [7], abrange de forma ampla algumas diretrizes para intervenções psicossociais que podem ser aplicadas na Atenção Básica, com destaque à Terapia Interpessoal Breve (TIB), uma estratégia terapêutica que, direcionada às pessoas que apresentam problemas relacionados ao uso de álcool e outras drogas, apresenta baixo custo de implementação, manutenção e efetividade constatada.

Já em termos de intervenções farmacológicas, foram estudadas substâncias ou métodos que interferem na ação da substância no corpo, eliminando as sensações positivas (ex: naloxona, contra os opióides) ou provocando aversão a tal consumo (ex: dissulfiram, contra o álcool), assim como substâncias que simulam os efeitos sem alguns dos seus efeitos mais prejudiciais (ex: nicotina, contra o fumo) [1]. Quanto aos agentes centrais deste relatório, o Caderno de Atenção Básica de Saúde Mental [7] chega a citar os antipsicóticos como um uso bastante comum na dependência de crack, como maneira de se produzir uma contenção química, quase que como uma “internação domiciliar” que evite que o usuário saia de casa nos primeiros dias, quando a abstinência e a fissura (*craving*) podem ser graves. Como citado anteriormente, os efeitos de reforço da cocaína se correlacionam com seu bloqueio da receptação de dopamina nas sinapses e conseqüente aumento do nível de dopamina em



regiões cerebrais críticas para a recompensa [8]. No entanto, uma substância que reduza o tônus dopaminérgico pode levar a depressão e fissura, característica esta que tem fortes implicações na luta contra a dependência. Por esse motivo, advoga-se o uso de agentes não restritos ao sistema dopaminérgico, como os antipsicóticos atípicos, que ao bloquearem tanto as vias dopaminérgicas quanto serotoninérgicas, poderiam apresentar menores impactos na depressão e fissura [9].

Entretanto, apesar de pautados na plausibilidade biológica, é importante reforçar a necessidade da busca de evidências que suportem e orientem a elaboração de recomendações do uso de antipsicóticos na dependência de cocaína/*crack*, já que, em cenários semelhantes, como no caso da dependência de álcool, estão disponíveis evidências, como uma recente metanálise de 1.593 pacientes [10], que demonstram ausência de benefícios de tal conduta tanto sobre a redução do consumo quanto da fissura.

4. A TECNOLOGIA

Risperidona

A risperidona, medicamento de referência da Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda (nome comercial Risperdal®), é um antipsicótico que age como antagonista dos receptores da dopamina e serotonina. Faz parte do grupo de antipsicóticos usualmente chamados de atípicos ou de segunda geração, os quais são reconhecidos pelo menor risco de incidência de efeitos extrapiramidais comparados aos antipsicóticos de primeira geração [11].

Além da risperidona, a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) contém os antipsicóticos atípicos olanzapina, clozapina, quetiapina e ziprasidona, assim como os antipsicóticos de primeira geração haloperidol e clorpromazina, sendo esses últimos disponibilizados por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF), de acordo com as recomendações do Formulário Terapêutico Nacional (FTN). Já o acesso à olanzapina, clozapina, quetiapina e ziprasidona, assim como a risperidona, é possível por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), de acordo com os critérios do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Esquizofrenia [12]. Com registro ativo na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), a risperidona está disponível no SUS sob a forma de comprimidos de 1 mg, 2 mg e 3 mg, e não possui indicação prevista em bula para o



tratamento de dependência de substâncias [13].

Apesar de disponíveis no SUS por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF), os antipsicóticos de primeira geração podem apresentar uma incidência de efeitos extrapiramidais limitantes do seu uso. Assim, discute-se a seguir o escopo de evidências sobre os benefícios e malefícios potenciais do medicamento risperidona, com o intuito de subsidiar decisões sobre a disponibilização ou não dessa tecnologia no SUS para indivíduos com dependência de cocaína/*crack*.

5. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Busca por evidências

Para a busca de evidências, a seleção das referências recuperadas enfocou as revisões sistemáticas e, sendo uma pergunta no campo de terapia, o delineamento adotado dos estudos primários foi, preferencialmente, o ensaio clínico randomizado (ECR). Com base nos critérios de uma população restrita a pacientes sem transtornos psiquiátricos prévios ou concomitantes ao uso de substâncias (ex: esquizofrenia, transtorno bipolar, depressão), já que tais comorbidades merecem um olhar do respectivo protocolo clínico específico. Quanto às intervenções, a busca foi ampla aos agentes antipsicóticos, com preferência aos agentes disponíveis no SUS. Sem restrição de agentes comparadores e com desfechos voltados à indicação que fundamenta seu uso na dependência, foi elaborada a pergunta estruturada descrita no Quadro 1. Tal pergunta orientou a construção das estratégias de busca, assim como os critérios de seleção.

QUADRO 1. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA A BUSCA DE EVIDÊNCIAS (PICO).

População	Pessoas com dependência de cocaína/ <i>crack</i> , sem transtornos mentais prévios
Intervenção	Risperidona
Comparação	Placebo, terapias não farmacológicas ou antipsicóticos com registro ativo no Brasil
Desfechos	Em curto ou longo prazo, existe: <ul style="list-style-type: none">• Melhora de indicadores de uso da substância de abuso (ex: frequência, recaída, triagem laboratorial, adesão terapêutica)?• Melhora dos sintomas no período de abstinência (ex: fissura, irritabilidade, ansiedade)?• Possui perfil aceitável de efeitos adversos (ex: sedação, sintomas extrapiramidais, distúrbios metabólicos)?



Tipo de estudo	Revisões sistemáticas de Ensaios Clínicos Randomizados (ECR).
-----------------------	---

A busca preferencial por revisões sistemáticas está de acordo com as diretrizes de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde [14]. Para tanto, além de bases de dados abrangentes (MEDLINE), foram consultadas fontes especializadas na divulgação desse tipo de estudo (*Cochrane Library* e o *Centre for Reviews and Dissemination*). A partir da pergunta estruturada (Quadro 1), dos descritores e filtros específicos de cada base, foram elaboradas as estratégias de busca descritas no Quadro 2:

QUADRO 2. ESTRATÉGIAS DE BUSCA POR REVISÕES SISTEMÁTICAS

Base	Estratégia
MEDLINE (via PubMed)	#1: ("Substance-Related Disorders"[Mesh] AND "Antipsychotic Agents"[Mesh]) AND systematic[sb]
Cochrane (via Wiley)	#1: MeSH descriptor: [Antipsychotic Agents] explode all trees #2: MeSH descriptor: [Substance-Related Disorders] explode all trees #3: #1 and #2 <i>*Search all text; Cochrane Reviews (Reviews only) OR Other Reviews OR Technology Assessments</i>
CRD	#1: MeSH DESCRIPTOR Antipsychotic Agents EXPLODE ALL TREES #2: MeSH DESCRIPTOR Substance-Related Disorders EXPLODE ALL TREES #3: #1 AND #2 <i>*Any field</i>

Nota: Todas as buscas realizadas até a data de 28/07/2014.



Com o uso das estratégias de buscas descritas (Quadro 2), foram identificadas 75 referências. Após o processo de seleção, norteado pela pergunta estruturada (Quadro 1), pelos critérios de qualidade descritos no instrumento AMSTAR [15] e com o acesso ao texto e idioma em tempo hábil, a busca por evidências alcançou um total de 4 revisões sistemáticas (Figura 1):

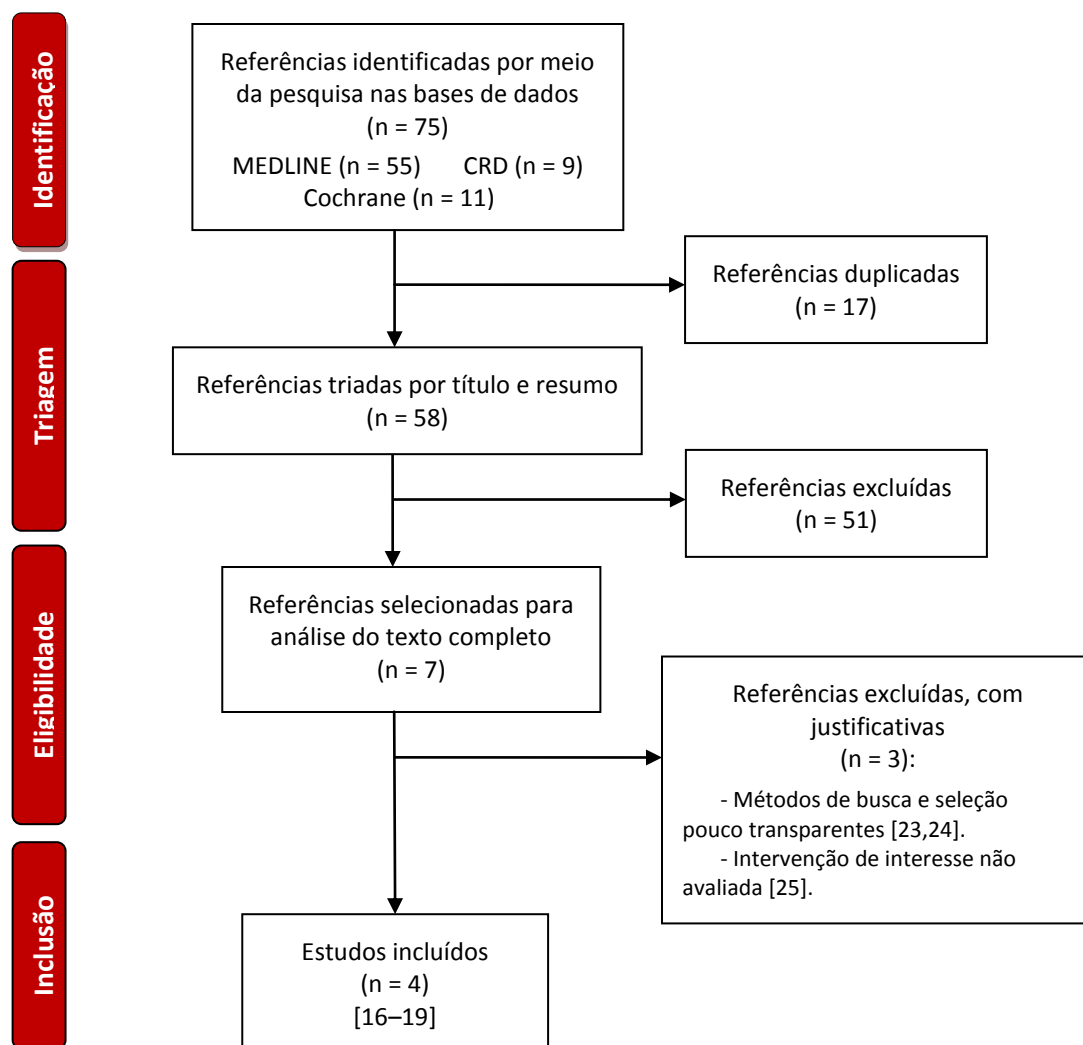


FIGURA 1. FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DE REVISÕES SISTEMÁTICAS



Eficácia

Considerando as 4 referências selecionadas [16–19], 5 antipsicóticos foram avaliados em revisões sistemáticas, incluindo os antipsicóticos atípicos risperidona, olanzapina, quetiapina e aripiprazol, além do antipsicótico típico haloperidol. Adicionalmente, reserpina e ritanserina, agentes não comumente enquadrados na classe de antipsicóticos, porém com efeito farmacológico semelhante nos receptores de serotonina e dopamina, também foram incluídos, todavia, até a elaboração deste relatório não possuíam registro ativo na Anvisa. Nenhuma das 4 revisões foi elaborada pelos laboratórios fabricantes, sendo uma elaborada por meio da Colaboração Cochrane [17], uma pela Agência de Avaliação de Tecnologias em Saúde Americana – AHRQ [19], uma em meio acadêmico [18] e uma em hospital de ensino [16].

A recente revisão realizada por Alvarez et al, 2013 [16] abordou de forma mais ampla a pergunta clínica de revisão anterior da Cochrane, elaborada por Amato et al, 2007 [17]. Dessa forma, essa revisão recente é aqui adotada como base para apresentação e discussão dos resultados, sendo complementada com resultados das demais revisões. Para melhor visualização, um resumo dos achados desta revisão é apresentado no Quadro 3. Incluindo 12 ECR duplo-cegos, a revisão possibilitou a metanálise de um total de até 681 indivíduos com dependência de cocaína, sendo a maioria consumida na forma de *crack*. O seguimento mediano apresentado nos estudos foi de 12 semanas, tendo um dos estudos de risperidona alcançado o seguimento de 26 semanas. Apenas um estudo avaliou o uso intramuscular da risperidona, os demais avaliaram uma dose de 1,0 a 6,0 mg/dia (um estudo com dose de 8 mg/dia). As avaliações foram controladas por placebo e, além disso, todos indivíduos receberam cuidados psicossociais (exceto por um estudo que utilizou apenas placebo). Os desfechos de eficácia avaliados puderam ser combinados e estão de acordo com os objetivos terapêuticos propostos, incluindo: abandono de terapia, uso de cocaína (teste em urina), uso de cocaína (auto-relato), fissura (escalas de sintomas) e dependência (*Addiction Severity Index*).

O único desfecho em que houve significância estatística favorável ao uso dessa intervenção farmacológica (risperidona) foi na melhora da adesão terapêutica (Figura 2), onde, apenas no subgrupo da risperidona, foi estimado um Risco Relativo (RR) = 0,87 (IC95%: 0,79 a 0,97; n = 389), sendo o efeito combinado e os demais subgrupos não significativos



estatisticamente. Tal resultado já era consistente com o relatado na revisão da Cochrane, um RR = 0.77 (IC95%: 0,77 a 0,98), conforme apresentado na Figura 3 [17].

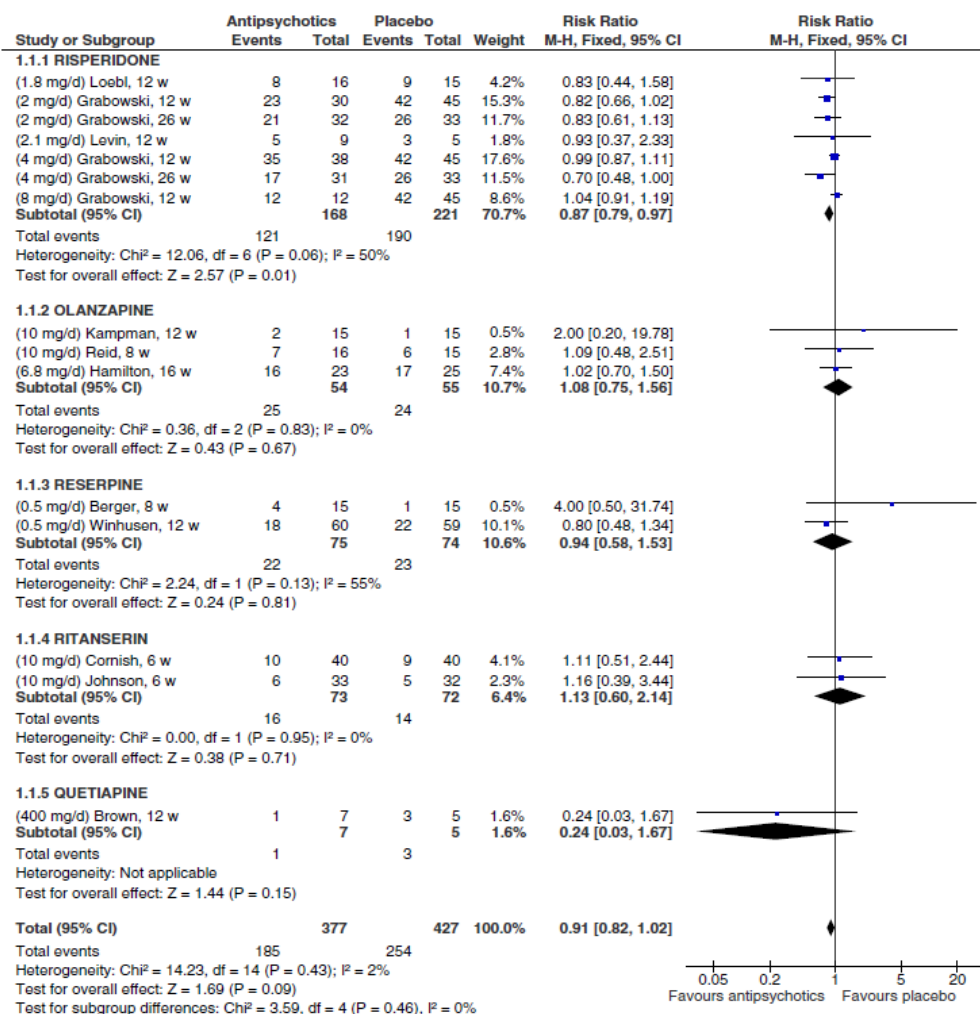


FIGURA 2. METANÁLISE DO USO DA RISPERIDONA NO DESFECHO DE ABANDONO DE TERAPIA. FONTE: ALVAREZ (2013)[16]

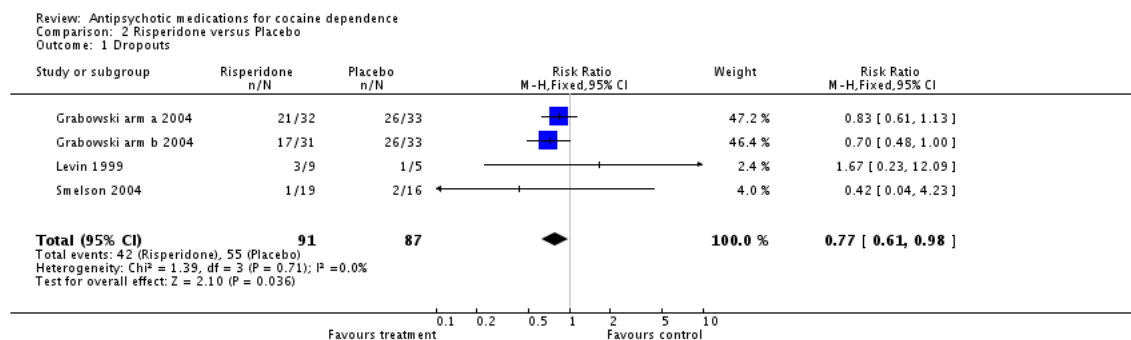


FIGURA 3. METANÁLISE DO USO DA RISPERIDONA NO DESFECHO DE ABANDONO DE TERAPIA. FONTE: AMATO (2007)[17]



Todavia, após análise aprofundada deste resultado, foi possível observar que a metanálise dos estudos da risperidona pode ter sido equivocada em ambas as revisões, cometendo o desvio da dupla-contagem (*double-count*). Isso ocorreu ao considerar mais de uma vez os pacientes do grupo placebo dos estudos de Grabowski et al. (estudos com múltiplos grupos de intervenção e apenas um controle) [20,21] na estimativa combinada. Tal abordagem é discutida como um erro no guia de elaboração de revisões sistemáticas da Colaboração Cochrane [22]. Segundo o guia, ao se deparar com o cenário de estudo com múltiplos grupos de intervenções com um único controle, o autor pode contornar a situação com uma das seguintes formas:

- *Combinar grupos para criar uma única comparação de pares (recomendado);*
- *Escolher um par de intervenções e excluir os outros;*
- *Dividir o grupo em dois ou mais grupos com menor tamanho da amostra, e incluir duas ou mais comparações (razoavelmente independentes);*
- *Incluir duas ou mais comparações correlacionados e ajustar para a correlação;*
- *Realizar uma metanálise de múltiplos tratamentos.*

Assim, ao reproduzir essas metanálises com o *software* RevMan, adotando a estratégia recomendada pela Cochrane (combinar os grupos de intervenção repetidos em uma única categoria contra o placebo), retirando o efeito espúrio da dupla-contagem, observamos a ausência de significância estatística em ambos os resultados, RR = 0,91 (IC95%: 0,82 a 1,01) e RR = 0,77 (IC95%: 0,59 a 1,00), respectivamente para os estudos de Alvarez et al, 2013 [16] e Amato et al, 2007 [17]. Mesmo aumentando o poder estatístico ao realizar uma combinação dos estudos incluídos nas duas revisões (Figura 4), não foi observada a significância estatística, RR = 0,91 (IC95%: 0,82 a 1,01).

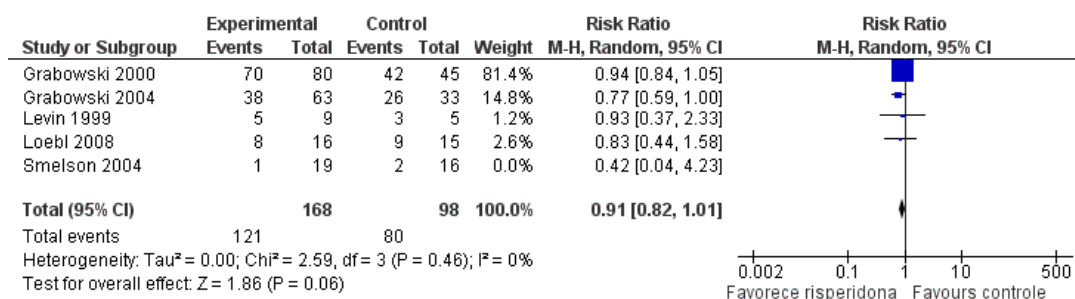


FIGURA 4. REPRODUÇÃO DE METANÁLISE DO USO DA RISPERIDONA NO DESFECHO DE ABANDONO DE TERAPIA. FONTE: PRÓPRIA



Após realizar essa correção, nenhum dos resultados disponíveis apresentou-se favorável ao uso da risperidona nessa população. O problema da dupla-contagem ocorreu ainda no desfecho de uso de cocaína (teste de urina) do estudo de Alvarez et al, 2013 [16]. Todavia, não apresentando significância tanto para o subgrupo da risperidona, com uma Diferença Média (DM) = -0,05 (IC95%: -0,20 a 0,10; n = 440), quanto para a combinação dos braços de risperidona, olanzapina e quetiapina, com uma DM = 0,01 (IC95%: -0,12 a 0,13, n = 525). Não havendo necessidade de correção neste relatório.

O desfecho de uso de cocaína, baseado em auto-relato, não foi estatisticamente significativo no subgrupo da risperidona, DM = 0,14 (IC95%: -0,22 a 0,49; n = 45), nem na estimativa combinada de risperidona, olanzapina e reserpina, com uma DM = 0,17 (IC95%: -0,03 a 0,38, n = 133). Resultados semelhantes foram observados com a avaliação da gravidade da dependência, de acordo com o instrumento *Addiction Severity Index*, apresentando uma DM = -0,03 (IC95%: -0,10 a 0,04; n = 31) no subgrupo da risperidona e DM = 0,02 (IC95%: -0,00 a 0,04; n = 240) na combinação de risperidona, olanzapina, reserpina e ritanserina.

Entretanto, ainda no campo da eficácia, um dado preocupante foi apresentado no que diz respeito à fissura. Apesar da plausibilidade biológica de que a forma de bloqueio de neurotransmissores desses agentes pudesse diminuir ou melhorar o quadro de fissura, a evidência apresentada sugere o contrário (Figura 5), havendo uma piora, estatisticamente significativa, dos indicadores de fissura, com uma DM = 0,12 (IC95%: 0,02 a 0,22, n = 255), ao combinar risperidona, olanzapina, quetiapina, reserpina e ritanserina. Em relação aos subgrupos neste desfecho, a olanzapina teve o pior perfil, com uma DM = 0,19 (IC95%: 0,05 a 0,32; n = 58). Os demais subgrupos não apresentaram significância estatística isolada (um estudo pequeno com risperidona apenas).

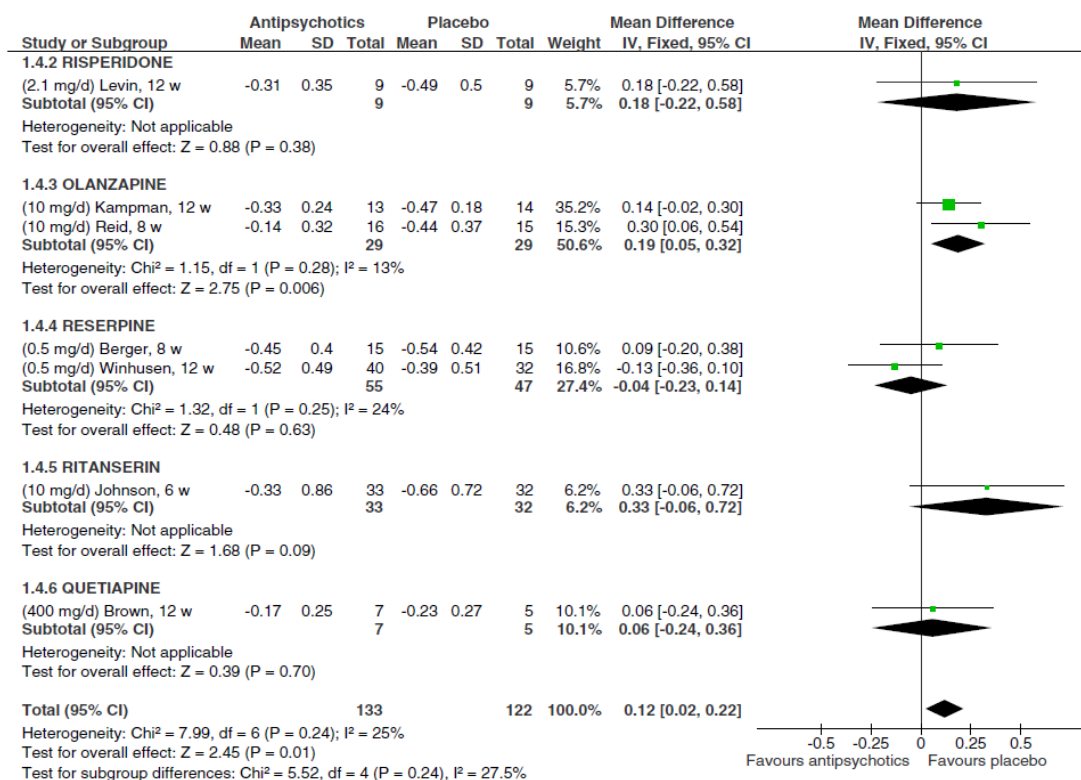


FIGURA 5. METANÁLISE DO USO DA RISPERIDONA NO DESFECHO DE FISSURA (ESCALAS DE SINTOMAS). FONTE: ALVAREZ (2013)[16]

De maneira geral, dentre as conclusões dos autores da revisão sistemática de Alvarez et al, 2013 [16], destaca-se que a eficácia dos medicamentos antipsicóticos em dependência de cocaína não foi comprovada e o risco potencial de piora da fissura deve ser considerado na exposição dos pacientes a esses agentes. Tais resultados são consistentes com a revisão anterior de Amato et al, 2007 [17], onde ao incluir 7 ECR (n = 293) com risperidona (2 estudos), olanzapina (3 estudos) e haloperidol (2 estudos), também não encontrou evidência de benefícios em nenhum dos desfechos de eficácia avaliados quando comparados ao placebo (apenas um ECR comparou diretamente a olanzapina e haloperidol, sem diferença estatisticamente significativa).

A revisão elaborada pela agência AHRQ, 2012 [19], sobre usos de antipsicóticos não previstos em bula, também relata que, com base em dois ECR de olanzapina e um de risperidona (já descritos nas revisões anteriores), seu uso não apresenta eficácia quando comparado a placebo no tratamento da dependência (avaliada por meio do instrumento *Addiction Severity Index*).



Por fim, a revisão sistemática elaborada por Kishi et al, 2013 [18], abordando também a dependência de cocaína, além de outros estimulantes, teve uma busca menos ampla que as revisões anteriores e incluiu 10 ECR (n = 562) envolvendo a dependência de cocaína, sendo avaliadas a risperidona (5 estudos), a olanzapina (3 estudos) e a reserpina (2 estudos). Assim como nas revisões anteriores, os resultados de suas metanálises não demonstraram benefícios do uso dos antipsicóticos sobre desfechos de frequência de uso da cocaína e gravidade da dependência. A olanzapina também demonstrou piora estatisticamente significativa da fissura ($P = 0,03$) e, adicionalmente, a risperidona apresentou piora nos indicadores de depressão ($P = 0,002$). De forma consistente com os demais trabalhos, seus autores concluem que os antipsicóticos não apresentam vantagens sobre o placebo quanto ao controle da fissura e consumo de cocaína.

Segurança

Os antipsicóticos possuem o perfil de efeitos adversos bastante estabelecido, com destaque ao extrapiramidalismo e distúrbios metabólicos, porém variável de acordo com a classe e potência. Apesar disso, as revisões incluídas não foram úteis na busca de evidências quantitativas sobre o perfil de segurança e efeitos colaterais destes agentes. Tal ausência foi argumentada com o fato de que a maioria dos estudos não apresentou tais dados em seus relatos. Segundo Alvarez et al, 2013 [16], os eventos adversos mais comumente relatados foram sonolência e ganho de peso, que apesar de terem sido geralmente leves, em algumas ocasiões implicaram na descontinuação do estudo. Espasmos musculares e discinesia tardia também foram relatados com o uso intramuscular de risperidona. Ainda, segundo Kishi et al, 2013 [18], os antipsicóticos também se relacionaram com maior descontinuação por intolerância ($p = 0,0009$).



QUADRO 3. RESUMO DE ACHADOS

Referência	Estudos incluídos	Intervenções	Desfechos	Resultados
<p>Artigo principal: Alvarez et al, 2013 [16]</p> <p>Fontes de busca: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Controlled Trials Register (CENTRAL), ClinicalTrials.gov, UK National Research Register</p> <p>Período da última busca: Abril de 2012</p> <p>Financiamento: Público</p>	<p>Delineamentos: 12 ECR, duplo-cego</p> <p>Seguimento: 12 semanas (mediana; 6 - 26 semanas), perda de 48% (média)</p> <p>Local: Estados Unidos</p> <p>População: 681 indivíduos com dependência de cocaína (DSM-III-R, DSM-IV), 70% na forma de crack (média), 78% do gênero masculino (média).</p>	<p>Intervenção: - Risperidona: 1,0 – 6,0 mg/dia, via oral; via intramuscular, 25 mg/2 semanas (1 estudo)</p> <p>- Olanzapina: 10 mg/dia</p> <p>- Quetiapina: 400 – 800 mg/dia</p> <p>- Reserpina: 0,5 mg/dia</p> <p>- Ritanserina: 10 mg/dia</p> <p>Controle: - Placebo + terapia psicossocial</p>	<p>Eficácia: - <u>Abandono de terapia</u></p> <p>- <u>Uso de cocaína</u> (teste em urina)</p> <p>- <u>Uso de cocaína</u> (auto-relato)</p> <p>- <u>Fissura</u> (escalas de sintomas)</p> <p>- <u>Dependência (Addiction Severity Index)</u></p> <p>Segurança: - <u>Efeitos adversos</u></p>	<p>Eficácia: - <u>Abandono de terapia</u>: RR = 0,91 (IC95%: 0,82 a 1,02; n = 804)^a</p> <p>Subgrupos: Risperidona: RR = 0,87 (IC95%: 0,79 a 0,97; n = 389)^a Olanzapina: RR = 1,08 (IC95%: 0,75 a 1,56; n = 109) Quetiapina: RR = 0,24 (IC95%: 0,03 a 1,67; n = 12) Reserpina: RR = 0,94 (IC95%: 0,58 a 1,53; n = 149) Ritanserina RR = 1,13 (IC95%: 0,60 a 2,14; n = 145)</p> <p>- <u>Uso de cocaína</u> (teste em urina): DM = 0,01 (IC95%: -0,12 a 0,13, n = 525)^a</p> <p>Subgrupos: Risperidona: DM = -0,05 (IC95%: -0,20 a 0,10; n = 440)^a Olanzapina: DM = 0,18 (IC95%: -0,02 a 0,38; n = 69) Quetiapina: DM = 0,06 (IC95%: -0,48 a 0,60; n = 16)</p> <p>- <u>Uso de cocaína</u> (auto-relato): DM = 0,17 (IC95%: -0,03 a 0,38, n = 133)</p> <p>Subgrupos: Risperidona: DM = 0,14 (IC95%: -0,22 a 0,49; n = 45) Olanzapina: DM = 0,20 (IC95%: -0,12 a 0,53; n = 58) Reserpina: DM = 0,17 (IC95%: -0,23 a 0,57; n = 30)</p>



	Idade: 39 anos (média)	-Placebo (1 estudo)		<p>- Fissura (escalas de sintomas) DM = 0,12 (IC95%: 0,02 a 0,22, n = 255)</p> <p>Subgrupos:</p> <p>Risperidona: DM = 0,18 (IC95%: -0,22 a 0,58; n = 18)</p> <p>Olanzapina: DM = 0,19 (IC95%: 0,05 a 0,32; n = 58)</p> <p>Quetiapina: DM = 0,06 (IC95%: -0,24 a 0,36; n = 12)</p> <p>Reserpina: DM = -0,04 (IC95%: -0,23 a 0,14; n = 102)</p> <p>Ritanserina: DM = 0,33 (IC95%: -0,06 a 0,72; n = 65)</p> <p>- Dependência (<i>Addiction Severity Index</i>): DM = 0,02 (IC95%: -0,00 a 0,04; n = 240)</p> <p>Subgrupos:</p> <p>Risperidona: DM = -0,03 (IC95%: -0,10 a 0,04; n = 31)</p> <p>Olanzapina: DM = 0,02 (IC95%: -0,02 a 0,07; n = 58)</p> <p>Reserpina: DM = 0,03 (IC95%: -0,01 a 0,07; n = 94)</p> <p>Ritanserina: DM = 0,02 (IC95%: -0,02 a 0,06; n = 57)</p> <p>Segurança:</p> <p>- Efeitos adversos: sonolência e ganho de peso (sem estimativas descritas)</p>
<p>Limitações: ^a Tamanho de efeito potencialmente espúrio devido à dupla-contagem (<i>double-count</i>): a metanálise considerou pacientes duplicados (grupo controle) de algumas intervenções da risperidona nos desfechos de Abandono de terapia e de Uso de cocaína (teste em urina); tal abordagem o que pode implicar um aumento espúrio do poder estatístico [22].</p>				



6. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Devido à ausência de evidências que justificassem a seleção de uma população a ser potencialmente beneficiada com a indicação de risperidona em indivíduos com dependência de cocaína/*crack*, não foram delineados cenários e estimativas de impacto orçamentário para tal indicação. Apesar disso, pode-se dizer que a risperidona apresenta-se como um antipsicótico atípico com pouco potencial de impactos de alta grandeza na sua aquisição, se comparada aos demais agentes disponíveis desta classe.

A Tabela 1 apresenta os valores atualmente ressarcidos pelo Ministério da Saúde pelo fornecimento de risperidona para as indicações previstas no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF):

TABELA 1. VALORES E QUANTIDADES DISPONÍVEIS DE RISPERIDONA NO COMPONENTE ESPECIALIZADO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

Apresentação	Valor unitário ^a	Quantidade permitida ^b
Comprimido de 1 mg	R\$ 0,03	186
Comprimido de 2 mg	R\$ 0,05	93
Comprimido de 3 mg	R\$ 0,06	62

Nota: ^a Portaria GM/MS no 1.554/2013; ^b Fornecimento mensal máximo para cada paciente.

Apenas com o intuito ilustrativo, os dados do Ministério da Saúde¹ refletem um gasto de R\$ 1.698.943,54 com o repasse de recursos para a aquisição de 28.977.049 comprimidos de risperidona por meio do CEAF durante todo o ano de 2013.

Ainda com o intuito ilustrativo, adotando um cenário conservador, onde todos os indivíduos em uso de *crack*, estimados nas capitais brasileiras em 370 mil, realizassem um tratamento anual com risperidona a 2 mg/dia (R\$ 18,25), poder-se-ia alcançar um impacto orçamentário de R\$ 6.752.500,00.

¹ Dados do DATASUS, disponíveis ao público com auxílio do tabulador TABNET (link: <http://tabnet.datasus.gov.br>), consulta em 28/07/2014.



7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências atualmente disponíveis, resgatadas após seleção e análise crítica, não suportam a existência de benefícios potenciais do uso da risperidona nos desfechos de aderência terapêutica, consumo da substância, fissura, gravidade da dependência e efeitos adversos em indivíduos com dependência de cocaína/*crack*. Ressalta-se que a única vantagem estatisticamente significativa advogada em algumas revisões (melhora na aderência terapêutica) pode ainda estar associada a equívocos na condução das metanálises.

Além da ausência de evidências sobre benefícios, é importantes destacar as tendências apresentadas de piora da fissura com os antipsicóticos, sobretudo, com a olanzapina. Tal desempenho pode ter impacto de extrema relevância no sucesso terapêutico da dependência. Adicionalmente, o uso de antipsicóticos também foi associado a desfechos negativos, como a depressão e descontinuação.

Neste sentido, resguardadas as limitações metodológicas das evidências primárias e secundárias, os resultados aqui descritos, quando considerados em conjunto, apresentam a risperidona como uma intervenção não comprovadamente superior ao placebo no tratamento da dependência de cocaína, associada a efeitos colaterais significativos, os quais podem limitar ou implicar a monitorização de seu uso, e, portanto, não fornecem subsídio para recomendar tal indicação.

Por fim, ressalta-se que o tema foi também contextualizado, por meio de consulta a médico especialista com experiência no tratamento da dependência de cocaína no SUS e à Coordenação Geral de Saúde Mental Álcool e outras Drogas (CGMAD/DAET/SAS/MS), a quem compete coordenar os processos de elaboração e avaliação da rede de atenção em questão, sendo as análises e considerações desta Comissão convergentes com suas opiniões.

8. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Pelo exposto, por não haver evidências clínicas os membros da CONITEC, em sua 29ª reunião, realizada nos dias 01/10 e 02/10/2014, por unanimidade, pela não incorporação de risperidona para o tratamento de pessoas com dependência de cocaína/*crack*.



9. CONSULTA PÚBLICA

Durante o período de 11/11/2014 a 01/12/2014, por meio da Consulta Pública nº 23/2014, foram recebidas 10 contribuições provenientes de variadas regiões do Brasil:

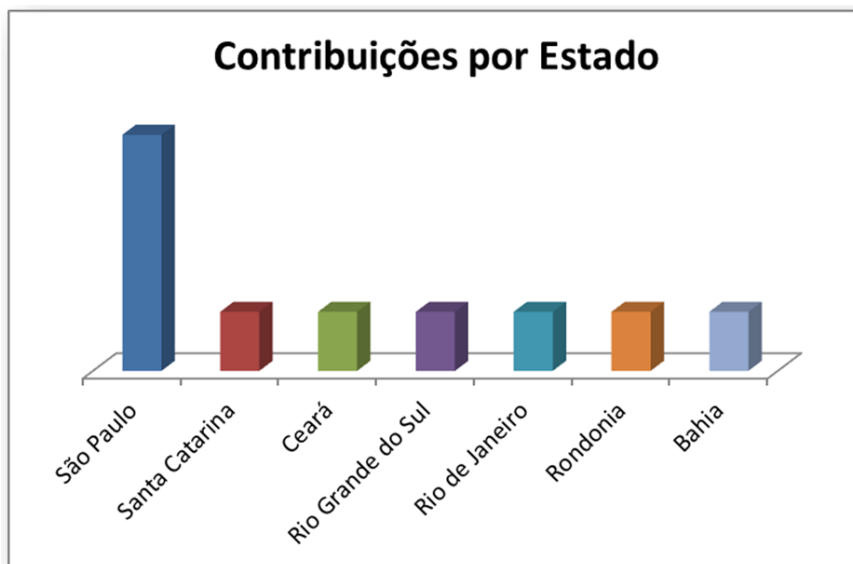


FIGURA 6. CONTRIBUIÇÕES DA CONSULTA PÚBLICA POR UF

Todas as contribuições foram provenientes de profissionais da área da saúde (9 médicos e 1 psicólogo):



FIGURA 7. CONTRIBUIÇÕES POR ATIVIDADE PROFISSIONAL



Após a devida triagem, 8 contribuições foram aplicáveis à avaliação do seu teor (Figura 8). Destas, 5 puderam ser avaliadas como não favoráveis à recomendação da CONITEC, justificando existirem evidências dos benefícios citados:

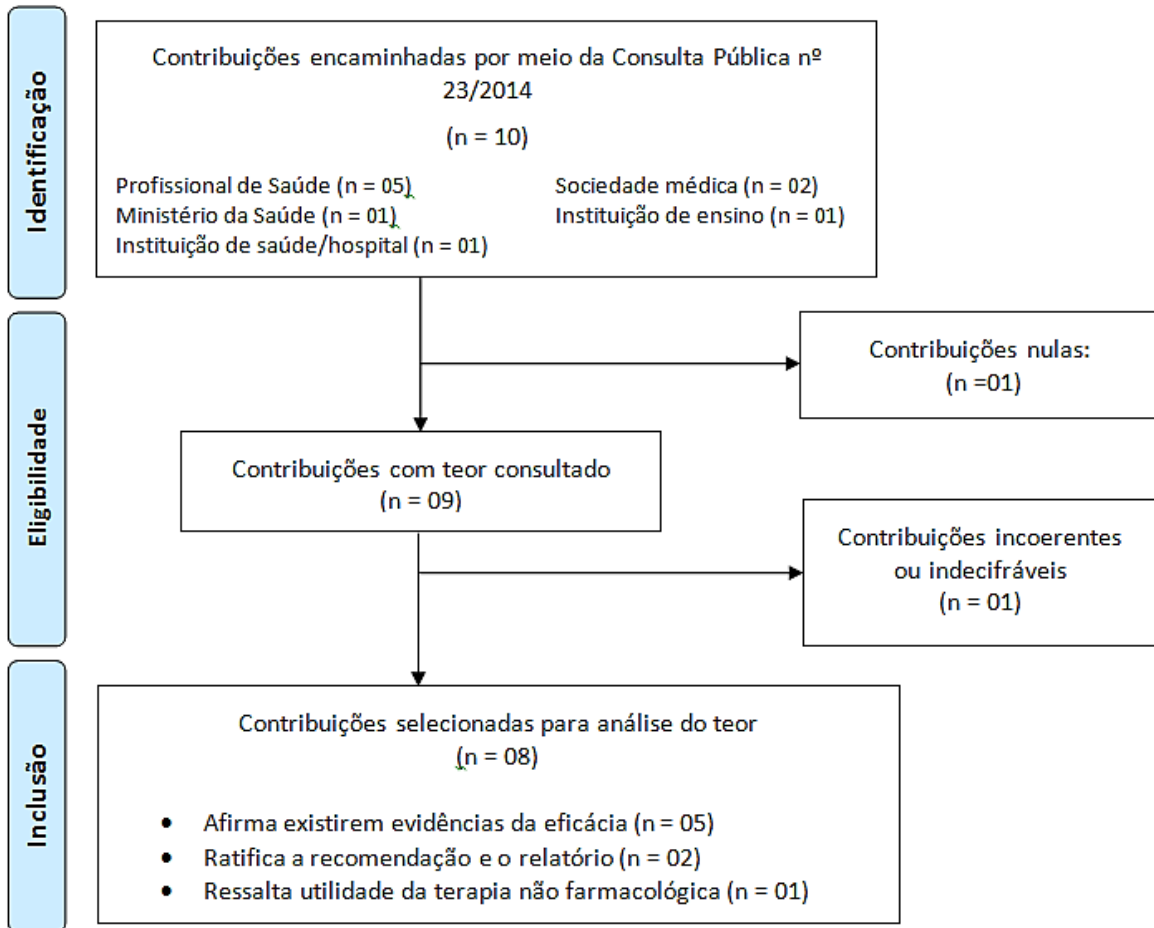


FIGURA 8. PROCESSO DE ANÁLISE DO TEOR DAS CONTRIBUIÇÕES

Como exemplo deste cenário, o resumo do teor das contribuições não favoráveis pode ser resumido no extrato de duas delas:

“... diversos estudos comprovam sua eficácia em redução de morbidade e redução com custos a saúde. Não há dúvidas que a risperidona deve ser disponibilizada, assim como outros antipsicóticos, a saber: olanzapina e quetiapina...”

“...RISPERIDONA DEVERIA SER DE ACESSO DA POPULACAO EM ATENCAO BASICA, EM TODAS UBS..”

Por outro lado, as contribuições restantes foram avaliadas como favoráveis à recomendação, sendo resumidas pelos seguintes extratos:



“...o investimento deve ir no sentido de proporcionar a essas pessoas projetos de vida menos doentios, medicalizar o sofrimento sem investir em rede de cuidado é desperdício, só beneficia os grandes laboratórios que lucram com a dor do outro...”

“Não há evidências de melhora de desfecho no uso de cocaína e crack com a risperidona... são portanto úteis para o tratamento de dependentes a cocaína e crack são quetiapina e aripiprazol.”

As devidas contribuições foram apresentadas à CONITEC, ressaltando-se que nenhuma das contribuições enviou, citou ou deu qualquer indicação de quais seriam os estudos que comprovassem os benefícios da risperidona ou demais antipsicóticos citados em seu teor. De outra forma, destaca-se que o relatório foi elaborado a partir de métodos validados e transparentes, sendo sua recomendação baseada nas melhores evidências disponíveis e que os dados sobre outros antipsicóticos, também avaliados nas referências incluídas (como olanzapina, quetiapina, e haloperidol), convergem em um balanço desfavorável de riscos e benefícios semelhante à risperidona.

Por fim, diante do exposto neste relatório e das contribuições da Consulta Pública, decidiu-se por não alterar a deliberação inicial sobre o tema.

10. DELIBERAÇÃO FINAL

Na 31ª Reunião da CONITEC, realizada no dia 3 de dezembro de 2014, os membros do plenário deliberaram, por unanimidade, por recomendar a não incorporação do medicamento risperidona no tratamento da dependência de cocaína/crack no SUS.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 100/2014.



11. DECISÃO

PORTARIA Nº 5, DE 16 DE MARÇO DE 2015

Torna pública a decisão de não incorporar a risperidona no tratamento da dependência de cocaína/crack no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica não incorporada a risperidona no tratamento da dependência de cocaína/crack no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico:
<http://conitec.gov.br/>.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

JARBAS BARBOSA DA SILVA JR.



12. REFERÊNCIAS

1. Organização Mundial da Saúde. Neurociências: consumo e dependência de substâncias psicoativas. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2004.
2. United Nations Office on Drugs and Crime. World Drug Report 2014. New York: United Nations; 2014.
3. Pimentel J. Estudo da Fiocruz estima alcance do crack nas capitais brasileiras. Rio Janeiro Portal DSS Bras. 2013.
4. OMS. Classificação de Doenças Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde 10 (CID-10) [Internet]. Datasus; 2008. Available from: <http://www.datasus.gov.br/cid10/V2008/cid10.htm>
5. Christopher Holstege, Bienenfeld D. Cocaine-Related Psychiatric Disorders. Emedicine; 2013.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 3.088, de 23 de dezembro de 2011. D.O.U.; 2011.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Cadernos de Atenção Básica: Saúde mental. Brasília: Ministério da Saúde; 2013. p. 176.
8. Kuhar MJ, Pilotte NS. Neurochemical changes in cocaine withdrawal. Trends Pharmacol. Sci. 1996;17:260–4.
9. Filip M, Alenina N, Bader M, Przegaliński E. Behavioral evidence for the significance of serotonergic (5-HT) receptors in cocaine addiction. Addict. Biol. [Internet]. 2010 [cited 2014 Jul 31];15:227–49. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20456287>
10. Kishi T, Sevy S, Chekuri R, Correll CU. Antipsychotics for primary alcohol dependence: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled trials. J. Clin. Psychiatry. 2013;74:e642–54.
11. Siegel M, Beaulieu AA. Psychotropic medications in children with autism spectrum disorders: a systematic review and synthesis for evidence-based practice. J. Autism Dev. Disord. 2012;42:1592–605.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Esquizofrenia (Portaria GM/MS 364 de 09/04/2013). Brasília: Ministério da Saúde; 2013.
13. Janssen-Cilag. Risperdal®: Bula do medicamento [Internet]. 2012. Available from: <http://www.janssen.com.br>
14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2011. p. 1–80.



15. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med. Res. Methodol.* 2007;7:10.
16. Alvarez Y, Pérez-Mañá C, Torrens M, Farré M. Antipsychotic drugs in cocaine dependence: a systematic review and meta-analysis. *J. Subst. Abuse Treat.* 2013;45:1–10.
17. Amato L, Minozzi S, Pani PP, Davoli M. Antipsychotic medications for cocaine dependence. *Cochrane database Syst. Rev.* 2007;CD006306.
18. Kishi T, Matsuda Y, Iwata N, Correll CU. Antipsychotics for cocaine or psychostimulant dependence: systematic review and meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J. Clin. Psychiatry.* 2013;74:e1169–80.
19. AHRQ. Off-Label Use of Atypical Antipsychotics: An Update. *Comp. Eff. Rev. Summ. Guid. Clin.* 2012;
20. Grabowski J, Rhoades H, Stotts A, Cowan K, Kopecky C, Dougherty A, et al. Agonist-like or antagonist-like treatment for cocaine dependence with methadone for heroin dependence: two double-blind randomized clinical trials. *Neuropsychopharmacology.* 2004;29:969–81.
21. Grabowski J, Rhoades H, Silverman P, Schmitz JM, Stotts A, Creson D, et al. Risperidone for the treatment of cocaine dependence: randomized, double-blind trial. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2000;20:305–10.
22. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Internet]. 5.0.1 ed. The Cochrane Collaboration; 2011. Available from: <http://handbook.cochrane.org/>
23. Zhornitsky S, Rizkallah E, Pampoulova T, Chiasson J-P, Stip E, Rompré P-P, et al. Antipsychotic agents for the treatment of substance use disorders in patients with and without comorbid psychosis. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2010;30:417–24.
24. Beduin S, Albertine de Haan L. Off-label second generation antipsychotics for impulse regulation disorders: a review. *Psychopharmacol. Bull.* 2010;43:45–81.
25. Altice FL, Kamarulzaman A, Soriano V V, Schechter M, Friedland GH. Treatment of medical, psychiatric, and substance-use comorbidities in people infected with HIV who use drugs. *Lancet.* 2010;376:367–87.