

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA SOCIAL

ANDRÉ SOARES SANTOS

CUSTO-EFETIVIDADE DOS MEDICAMENTOS ANTIPSICÓTICOS UTILIZADOS  
PARA O TRATAMENTO DA ESQUIZOFRENIA NO BRASIL

Belo Horizonte

2016

ANDRÉ SOARES SANTOS

CUSTO-EFETIVIDADE DOS MEDICAMENTOS ANTIPSICÓTICOS UTILIZADOS  
PARA O TRATAMENTO DA ESQUIZOFRENIA NO BRASIL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Universidade Federal de Minas Gerais para a obtenção do título de Mestre em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Área de concentração: Farmacoeconomia

Orientadora: Cristina Mariano Ruas Brandão

Coorientador: Carlos Eduardo Leal Vidal

Belo Horizonte

2016

S237c Santos, André Soares.  
Custo-efetividade dos medicamentos antipsicóticos utilizados para o tratamento da esquizofrenia no Brasil / André Soares Santos. – 2016. 148 f. : il.

Orientadora: Cristina Mariano Ruas Brandão.  
Coorientador: Carlos Eduardo Leal Vidal.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

1. Esquizofrenia – Teses. 2. Psicoses – Teses. 3. Farmacoeconomia – Teses. 4. Medicamentos – Custo-benefício – Teses. 5. Psicotrópicos – Teses. I. Brandão, Cristina Mariano Ruas. II. Vidal, Carlos Eduardo Leal. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. IV. Título.

CDD: 616.89



## FOLHA DE APROVAÇÃO

### CUSTO-EFETIVIDADE DOS MEDICAMENTOS ANTIPSICÓTICOS UTILIZADOS PARA O TRATAMENTO DA ESQUIZOFRENIA NO BRASIL

**ANDRÉ SOARES SANTOS**

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICAMENTOS E ASSISTENCIA FARMACEUTICA, como requisito para obtenção do grau de Mestre em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, área de concentração MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA.

Aprovada em 14 de março de 2016, pela banca constituída pelos membros:

Prof. Cristina Mariano Ruas Brandão - Orientadora  
Faculdade de Farmácia da UFMG

Prof. Carlos Eduardo Leal Vidal - Coorientador  
Faculdade de Medicina de Barbacena/MG

Prof. Augusto Afonso Guerra Júnior  
Faculdade de Farmácia da UFMG

Dr. Fernando Madalena Volpe  
Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais – FHEMIG

Prof. Dra. Edna Afonso Reis  
Instituto de Ciências Exatas/UFMG

Belo Horizonte, 14 de março de 2016.

Dedico esta dissertação aos meus pais, Flávio Márcio Motta Santos e Lílian Ruth Costa Soares, pelo incentivo e apoio em todas as minhas escolhas e decisões.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço às pessoas que estiveram ao meu lado durante a realização do mestrado e sem as quais esse trabalho não teria se concretizado:

À minha orientadora, Dr. Cristina Mariano Ruas Brandão, pelo carinho, apoio, confiança e orientação. Por todos os momentos em que apareci em sua sala de surpresa e, com paciência inabalável, esteve disponível para me ajudar e por acreditar no meu potencial.

Ao meu coorientador, Dr. Carlos Eduardo Leal Vidal, pelo apoio técnico e confiança.

Aos professores Dr. Edna Afonso Reis, Dr. Helian Nunes e Dr. Clarisse Chemello pela parceria acadêmica e contribuição para minha formação.

Aos professores Dr. Francisco de Assis Acurcio e Dr. Eli Iola Gurgel Andrade por indispensáveis contribuições ideológicas para esse projeto.

A Betânia Maira Pontelo, Cinthia Maria Gomes e Silva e Isabella Piassi Godói pelo apoio nos momentos mais difíceis.

Aos meus grandes amigos Luiza Bragança Lana de Rezende, Rodrigo Junio Rodrigues Barros, Lorena Lima Abelha Jardim, Roberta Scalzo Lima, Cristiano Araújo e Leticia Penna Braga pela companhia e melhores momentos dos últimos anos. Por proverem acalento a uma mente inquieta.

À minha avó, Maria Isabel Motta Santos, que sempre estará junto a mim.

“Liberdade - essa palavra  
que o sonho humano alimenta:  
que não há ninguém que explique,  
e ninguém que não entenda!”

(MEIRELES, 1997)

## RESUMO

A esquizofrenia é uma doença crônica e debilitante que afeta o pensamento, o afeto e a conduta social dos pacientes acometidos. Acomete entre 0,3 a 3% da população e, aparentemente, ocorre em todos os países com valores de prevalência comparáveis. O tratamento é realizado com medicamentos da classe dos antipsicóticos. No Brasil, os fármacos antipsicóticos padronizados pelo Ministério da Saúde para a utilização no tratamento da esquizofrenia são sete: haloperidol, clorpromazina, risperidona, ziprasidona, olanzapina, quetiapina e clozapina. Propõe-se a avaliação de custo-efetividade dos medicamentos antipsicóticos, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde, a fim de disponibilizar informação para tomada de decisões baseadas em evidências para o tratamento da esquizofrenia no Brasil. Foram conduzidas uma revisão sistemática de estudos econômicos e uma análise de custo-efetividade. A análise de custo-efetividade foi construída a partir de um modelo de Markov com horizonte temporal de 18 meses e utilizou a descontinuação do tratamento como medida de efetividade. A avaliação da revisão sistemática de estudos econômicos permite concluir que os medicamentos utilizados no SUS mais comumente considerados custo-efetivos em estudos internacionais são a risperidona, olanzapina e a clozapina. A análise de sensibilidade mostrou robustez no resultado em relação à fonte de financiamento do estudo. A análise de custo-efetividade realizada entre a olanzapina, risperidona, quetiapina e ziprasidona permite concluir, segundo o desfecho de descontinuação do tratamento, que a olanzapina é dominante sobre as alternativas avaliadas.

Palavras-chave: Esquizofrenia; Farmacoeconomia; Revisão; Antipsicóticos; Análise de Custo-Benefício.

## ABSTRACT

Schizophrenia is a chronic and debilitating disease that affects thought, affection and social conduct of patients. Schizophrenia affects between 0.3 and 3% of the population and apparently occurs in all countries with comparable prevalence rates. The treatment is performed with antipsychotic drugs. In Brazil, the standard drugs for the treatment of schizophrenia, in Sistema Único de Saúde, are: haloperidol, chlorpromazine, risperidone, ziprasidone, olanzapine, quetiapine and clozapine. The aim of this study is to evaluate the cost-effectiveness of antipsychotic drugs, from the perspective of Brazil's public health system, in order to provide information for evidence-based decisions for the treatment of schizophrenia in Brazil. A systematic review of economic evaluations and a cost-effectiveness analysis were conducted. For the cost-effectiveness analysis, a Markov model was built with 18 months of time horizon and considering discontinuation of treatment for any cause as a measure of effectiveness. The analysis of the systematic review of economic evaluations showed that the drugs used in the SUS more commonly considered cost-effective in international studies are risperidone, olanzapine and clozapine. The sensitivity analysis showed robustness in results in relation to the source of funding for the study. The analysis of the cost-effectiveness study between olanzapine, risperidone, quetiapine and ziprasidone leads to the conclusion, considering the outcome of treatment discontinuation, that olanzapine is dominant over the alternatives evaluated.

Keywords: Schizophrenia; Economics, Pharmaceutical; Review; Antipsychotic Agents; Cost-Benefit Analysis.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Fluxograma de seleção de estudos.....	77
Figura 2 – Representação esquemática do modelo de Markov ( <i>Markov Cycle Tree</i> ).....	100
Figura 3 – Curva de Kaplan-Meier para a descontinuação dos medicamentos antipsicóticos avaliados pelo CATIE na fase 1.....	105
Gráfico 1 – Diagrama de dispersão da relação de custo-efetividade entre olanzapina, risperidona, ziprasidona e quetiapina no SUS.....	107
Gráfico 2 – Probabilidade de custo-efetividade dos medicamentos em relação à disposição a pagar por uma unidade de efetividade, tomando a risperidona como base.....	108
Gráfico 3 – Diagrama de tornado para a relação de custo-efetividade entre a risperidona e a olanzapina.....	109
Gráfico 4 – Fronteira de aceitabilidade dos tratamentos avaliados na Análise de Sensibilidade Probabilística (PSA).....	109

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Relação farmacoeconômica entre o haloperidol e outros medicamentos.....	79
Tabela 2 – Relação farmacoeconômica entre a risperidona e outros medicamentos.....	81
Tabela 3 – Relação farmacoeconômica entre a quetiapina e outros medicamentos.....	84
Tabela 4 – Relação farmacoeconômica entre a ziprasidona e outros medicamentos.....	86
Tabela 5 – Relação farmacoeconômica entre a olanzapina e outros medicamentos.....	87
Tabela 6 – Relação farmacoeconômica entre a clozapina e outros medicamentos.....	89
Tabela 7 – Relação farmacoeconômica entre o aripiprazol e outros medicamentos.....	90
Tabela 8 – Probabilidades para construção do modelo de Markov por ciclo.....	101
Tabela 9 – Custos associados ao tratamento da esquizofrenia (R\$).....	104
Tabela 10 – Relatório da relação de custo-efetividade entre olanzapina, risperidona, ziprasidona e quetiapina no SUS, 2014.....	107

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIMS	<i>Abnormal Involuntary Moviment Scale</i>
APS	<i>American Psychiatric Association</i>
ATS	Avaliação de Tecnologia em Saúde
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BARS	<i>Barnes Akatisia Rating Scale</i>
BPRS	<i>Brief Psychiatric Rating Scale</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CDSS	<i>Calgary Depression Scale for Schizophrenia</i>
CEAF	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
CID	Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde
CGI	<i>Clinical Global Impression</i>
CGI-S	<i>Clinical Global Impression - Severity scale</i>
CGI-I	<i>Clinical Global Impression - Improvement scale</i>
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
ECG	Eletrocardiograma
ECR	Ensaio Clínico Randomizados
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FGA	Antipsicóticos de primeira geração, do inglês <i>First-Generation Antipsychotics</i>
IAQ	<i>Investigator Assessment Questionnaire</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IWQoL-Lite	<i>Impact of Weight on Quality of Life</i>
NHIR	<i>Health Technology Assessment Programme</i>
NICE	<i>National Institute for Clinical Excellence and Health</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PANSS	<i>Positive and Negative Syndrome Scale</i>
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
POM	Preference of Medication Questionnaire

PTC	Parecer Técnico-Científico
QLS	<i>Quality of Life Scale</i>
QALY	Anos de Vida Ajustados pela Qualidade, do inglês <i>Quality-adjusted Life Years</i>
RCEI	Razão Custo Efetividade Incremental
REBRATS	Rede Brasileira de Avaliação em Tecnologia em Saúde
SAS	<i>Simpson-Angus Scale</i>
SBU	Swedish Council on Health Technology Assessment
SGA	Antipsicóticos de segunda geração, do inglês <i>Second-Generation Antipsychotics</i>
SOC	Cuidado-padrão, do inglês <i>Standard-Of-Care</i>
SMR	Razão de Mortalidade Padronizada, do inglês <i>Standardized Mortality Ratio</i>
STAR	<i>Schizophrenia Trial of Aripiprazol</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
USP	Universidade de São Paulo

## LISTA DE SÍMBOLOS

® Marca registrada

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
2	REFERENCIAL TEÓRICO .....	15
2.1	Esquizofrenia .....	15
2.2	Políticas de Saúde e a Reforma Psiquiátrica .....	50
2.3	Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS).....	53
2.4	Economia da Saúde .....	54
3	OBJETIVOS.....	73
3.1	Objetivo Geral .....	73
3.2	Objetivos Específicos .....	73
4	AVALIAÇÃO ECONÔMICA DE MEDICAMENTOS ANTIPSICÓTICOS PARA O TRATAMENTO DE ESQUIZOFRENIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.....	74
4.1	Métodos .....	74
4.2	Resultados .....	77
4.3	Discussão.....	94
5	CUSTO-EFETIVIDADE DE ANTIPSICÓTICOS DE SEGUNDA GERAÇÃO PARA O TRATAMENTO DA ESQUIZOFRENIA NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE .....	98
5.1	Métodos .....	98
5.2	Resultados .....	106
5.3	Discussão.....	109
6	CONCLUSÕES.....	115
7	ASPECTOS ÉTICOS.....	116
8	REFERÊNCIAS .....	116
9	APÊNDICES .....	133
9.1	Apêndice A – Características dos estudos incluídos.....	133
9.2	Apêndice B – Comparação das RCEI para todos os medicamentos incluídos nos estudos.....	136
9.3	Apêndice C - Comparação das RCEI para retirando os medicamentos dos financiadores dos estudos .....	139
9.4	Apêndice D - Comparação das RCEI somente para estudos de custo-utilidade.....	142
10	ANEXOS .....	145
10.1	Anexo A – Pareceres dos Comitês de Ética.....	145

## 1 INTRODUÇÃO

A esquizofrenia representa um peso econômico e clínico para a sociedade por ser uma doença crônica e debilitante. Em virtude dos sintomas, os pacientes têm dificuldade em manter relações interpessoais normais e vínculo trabalhista. O tratamento farmacológico não é universalmente efetivo e, apesar disso, é a principal medida de combate aos sintomas da esquizofrenia, já que o tratamento não farmacológico, que inclui medidas psicossociais, apresenta efetividade modesta (CPA, 2005; BRASIL, 2013a; NICE, 2014). A doença possui alto custo social relacionado, principalmente, a custos indiretos e intangíveis (ROSENHECK *et al.*, 2003; ROSENHECK *et al.*, 2006; MCEVOY, 2007; WEINBERGER & HARRISON, 2011; ANH *et al.*, 2015).

A esquizofrenia compromete o pensamento, o afeto e a conduta social dos pacientes acometidos. Não está diretamente relacionada à inteligência, porém problemas cognitivos podem se desenvolver em estágios mais avançados da doença. O diagnóstico é feito de acordo com parâmetros estabelecidos por protocolos específicos, normalmente baseados nos critérios definidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS), através da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (CID) (WHO, 1997), ou pela *American Psychiatric Association* (APA), através do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) (APA, 1994; APA, 2013). Os principais sintomas incluem ilusões, alucinações, delírios, desordens do pensamento (como inserção, retirada ou difusão), desordens do afeto, sintomas negativos (como avolição, anedonia e apatia) e sintomas posturais (APA, 1994; WEINBERGER & HARRISON, 2011; WHO, 1997).

A esquizofrenia acomete entre 0,3 a 3,0% da população, dependendo dos critérios utilizados para a avaliação e, aparentemente, ocorre em todos os países com valores de prevalência comparáveis (APA, 1994; MARI & LEITÃO, 2000; MESSIAS *et al.*, 2007; BRUNTON *et al.*, 2011; WEINBERGER & HARRISON, 2011; NICE, 2014). O tratamento é realizado com medicamentos da classe dos antipsicóticos. No Brasil, os fármacos antipsicóticos padronizados e ofertados gratuitamente pelo Ministério da Saúde, desde 2013, para o tratamento da esquizofrenia são: haloperidol, clorpromazina, risperidona, ziprasidona, olanzapina,

quetiapina e clozapina (BRASIL, 2013a). Estes, segundo o protocolo de tratamento, apresentam eficácias comparáveis, excetuando a clozapina, que é guardada para os casos de refratariedade aos outros medicamentos. Existem dúvidas quanto a esta semelhança (TOLLEFSON *et al.*, 2001; BITTER *et al.*, 2004; LIEBERMAN *et al.*, 2005; NABER *et al.*, 2005; CHIU *et al.* 2006; RIEDEL *et al.*, 2007; ALVAREZ, 2012; BRASIL, 2013a). Além disso, o custo do tratamento com cada medicamento é muito variável, o que leva a necessidade de avaliar a relação farmacoeconômica entre eles.

A Economia é essencialmente uma ciência que auxilia na tomada racional de decisão, podendo ser aplicada em qualquer área do conhecimento. Quando associada à saúde recebe a denominação de Economia da Saúde, enfocando a tomada de decisão e alocação de recursos nesta área para obtenção do melhor resultado possível. Seu crescimento ficou proeminente nos últimos anos devido à rápida evolução das tecnologias e o conseqüente aumento dos custos dos tratamentos, que criaram a necessidade de constante avaliação e decisão sobre a incorporação das inovações. Rascati (2010) definiu a Farmacoeconomia como “a descrição e análise dos custos da terapia farmacêutica para os sistemas de assistência à saúde e para a sociedade”, através da identificação e comparação dos custos e desfechos de produtos e serviços farmacêuticos. A relação entre os desfechos e os custos de cada estratégia avaliada fornece uma razão de custo-efetividade incremental, desfecho que é comumente utilizado na tomada de decisão racional de incorporação ou desinvestimento em determinada tecnologia (FOLLAND *et al.*, 2008; RASCATI, 2010; ÁLVAREZ, 2012; ACURCIO, 2013. BRASIL, 2013c).

Considerando o aumento progressivo dos gastos do Ministério da Saúde com a aquisição de medicamentos para esquizofrenia e o impacto social da doença, faz-se necessária uma avaliação farmacoeconômica dos tratamentos disponíveis de forma a permitir uma escolha adequada à farmacoterapia do paciente e à realidade financeira do Sistema Único de Saúde (SUS) (WHO, 1998; WEINBERGER & HARRISON, 2011; MACHADO *et al.*, 2011; BRANDÃO *et al.*, 2011; BRUNTON *et al.*, 2011). Neste contexto, propõe-se a avaliação de custo-efetividade dos medicamentos antipsicóticos padronizados, sob a perspectiva do SUS, a fim de disponibilizar informação para tomada de decisão baseada em evidências para o tratamento da esquizofrenia no Brasil. Este trabalho está estruturado em uma revisão sistemática de estudos de avaliação econômica e uma análise de custo-

efetividade dos antipsicóticos atípicos utilizados para o tratamento da esquizofrenia no Brasil.

## **2 REFERENCIAL TEÓRICO**

### **2.1 Esquizofrenia**

O termo esquizofrenia refere-se a um grupo de transtornos psiquiátricos caracterizados por distorções no pensamento e percepção da realidade, inadequação e embotamento do afeto e retraimento social. Seu aparecimento não está relacionado à capacidade intelectual, porém prejuízo da inteligência pode se desenvolver com a progressão da doença. A doença afeta a capacidade do indivíduo de pensar claramente, experimentar e expressar emoções, entender e participar da vida social, ter relações interpessoais normais, interpretar experiências passadas e planejar o futuro (WEINBERGER & HARRISON, 2011; BRASIL, 2013a). A enfermidade é incapacitante, causando impacto através de custos indiretos para a sociedade, para o paciente e para seus familiares.

Os pacientes com esquizofrenia sofrem com estigma por parte da sociedade, família ou mesmo em serviços públicos, como escolas e hospitais, que algumas vezes não estão preparados para lidar com os portadores de enfermidades psiquiátricas. Por conta dos sintomas da doença, os portadores têm dificuldades em manter vínculos empregatícios, relacionamentos conjugais, familiares ou com amigos (APA, 1994). A idade de desenvolvimento dos sintomas e a capacidade de afetar populações urbanas carentes mais do que outros grupos faz com que muitos dos pacientes não tenham educação formal avançada, dificultando ainda mais sua presença no mercado de trabalho e o gozo dos direitos de cidadania. Evidências indicam que apenas 15% dos pacientes portadores de esquizofrenia estão empregados e apenas 11% são casados, situação que tem sido atribuída à baixa efetividade do tratamento nos sintomas negativos e cognitivos (LIEBERMAN *et al.*, 2005; BRUNTON *et al.*, 2011).

O impacto da doença nos cuidadores não deve ser negligenciado. Cuidar de um paciente com esquizofrenia pode ser um fardo na vida do indivíduo, mesmo

sendo um familiar próximo. Essa realidade faz com que muitos pacientes acabem sendo rejeitados, tornando-se indigentes ou marginalizados. Aspectos que devem ser levados em consideração na relação com o cuidador são: impacto econômico do tratamento e do cuidado, incluindo custos diretos e indiretos; reação emocional como culpa, frustração ou medo; estresse causado por lidar com pacientes com distúrbios de comportamento; rompimento da rotina do lar; e diminuição de atividades sociais (WHO, 1998).

O termo esquizofrenia só foi cunhado no último século, porém a psicose é um sintoma conhecido há milênios por populações humanas. Retratos históricos e literários de vários povos demonstram o conhecimento dos sintomas psicóticos como delírios, ilusões, alucinações e condutas extravagantes. Exemplos destes relatos podem ser encontrados na literatura grega e romana, na bíblia cristã, em textos de Shakespeare e outros (WEINBERGER & HARRISON, 2011). Devido ao estado da arte e problemas de divulgação do conhecimento científico, principalmente durante a idade média, muitas vezes estes sintomas psicóticos podem ter sido explicados através de causas metafísicas como possessões demoníacas, castigos divinos, paranormalidade e dom de conversar com os mortos, por exemplo. Apesar de tantos anos de estudo, ainda se tem dificuldade de estabelecer critérios claros para o diagnóstico da esquizofrenia, bem como definir o núcleo da enfermidade. Não existem sintomas patognomônicos para a doença (WEINBERGER & HARRISON, 2011; LESTER, 2012; BRASIL, 2013a).

### **2.1.1 Neuroquímica e Etiologia**

As causas da esquizofrenia não são bem conhecidas. Cada avanço da ciência do último século foi testado para a esquizofrenia, ainda sem resultado satisfatório. Na década de 1950, havia uma concepção de que a esquizofrenia estava relacionada apenas a fatores ambientais, conhecida como “*schizogenic mother hypotesis*”. Considerava-se que o comportamento da mãe levava ao desenvolvimento de esquizofrenia nos filhos. Entre a década de 1950 e 1960, Linus Pauling teorizou que todas as doenças psiquiátricas estavam relacionadas a pequenas moléculas. Na década de 1950, foi descoberta a clorpromazina, o primeiro antipsicótico utilizado terapeuticamente para o tratamento da esquizofrenia. Na década seguinte, descobriu-se a atuação da clorpromazina e haloperidol através do

aumento dos níveis de dopamina em certas áreas do cérebro, levando a criação da teoria dopaminérgica da esquizofrenia, que relaciona a doença a um efeito dopaminérgico excessivo no Sistema Nervoso Central. A descoberta da clorpromazina foi um marco para o tratamento de pacientes esquizofrênicos por possibilitar a liberação de pacientes das instituições, significando um grande avanço no tratamento da esquizofrenia. A observação da capacidade da dietilamida do ácido lisérgico (LSD) em provocar efeitos similares aos sintomas da esquizofrenia foi base para a formulação de uma teoria correlacionando a esquizofrenia à serotonina. Essa teoria ficou em segundo plano por muito tempo devido às melhores evidências da correlação entre esquizofrenia e dopamina. A partir da década de 1980, com o desenvolvimento dos antipsicóticos atípicos e descoberta de sua afinidade maior com receptores serotoninérgicos do que dopaminérgicos, essa teoria voltou a ser avaliada. No entanto, as evidências ainda apontam para a teoria dopaminérgica em relação à serotoninérgica, visto que os antipsicóticos conhecidos atuam em doses que possibilitam antagonismo similar em receptores D2 e que os antipsicóticos atípicos alcançam a ocupação máxima nos receptores 5-HT2A em doses inferiores à dose terapêutica (NETO *et al.*, 2007; BRUNTON, 2011; LESTER, 2012).

Na década de 70, foi descoberta a atuação do glutamato como neurotransmissor. A ação da fenciclidina e cetamina em receptores de glutamato e seu efeito similar aos sintomas da esquizofrenia possibilitou a teorização de que alguma deficiência na transmissão glutamatérgica poderia estar envolvida com o desenvolvimento da esquizofrenia. Os achados de interligação dos sistemas glutamatérgicos e dopaminérgicos fortaleceram essa teoria. A adenosina, por sua capacidade de modular os sistemas dopaminérgico e glutamatérgico, também já foi relacionada à esquizofrenia. Na década de 1990, foi desenvolvida uma teoria que relaciona fatores de crescimento, desenvolvimento e migração de células neuronais com o desenvolvimento da esquizofrenia. O princípio é que, nesses pacientes, os fatores de crescimento não controlariam corretamente a migração celular. Desde o início do século XX, fatores genéticos começaram a ser relacionados à esquizofrenia (NETO, 2007; LESTER, 2012). Na década de 2000, ganhou força uma teoria que relaciona a esquizofrenia à deficiência em processos inflamatórios (BARRET, 1927; YORSHIS & GOTTLIEB, 1934; KALLMAN, 1946). Bloomfield e colaboradores (2015) observaram, através de *PET Scan*, que pacientes com esquizofrenia e com alto risco para desenvolver a doença possuem atividade microglial aumentada, indicando a

importância de processos inflamatórios no Sistema Nervoso Central no para o desenvolvimento da enfermidade. Além disso, não foi encontrada relação da atividade microglial a sintomas depressivos, indicando a relação ao desenvolvimento de sintomas psicóticos. O estudo demonstra a ocorrência prévia de aumento na atividade inflamatória em pacientes que desenvolvem esquizofrenia, sugerindo que possa haver um papel para medicamentos anti-inflamatórios no controle da doença, evidência que já havia sido reportada anteriormente por Müller e colaboradores (2002). Foram observadas diferenças no tamanho do encéfalo de pacientes com esquizofrenia e diferenças nas atividades neuronais em algumas áreas do cérebro, notoriamente nas áreas responsáveis pela audição, relacionada com alucinações auditivas (NETO, 2007; LESTER, 2012).

Sob uma perspectiva genética, a esquizofrenia é poligênica, só se manifestando quando vários genótipos ocorrem simultaneamente. Gêmeos idênticos apresentam uma concordância em torno de 44 a 48% no diagnóstico, sendo que a observação da penetrância parcial indica que fatores ambientais devem estar envolvidos no desenvolvimento da doença (CANNON *et al.*, 1998; NETO, 2007; WEINBERGER & HARRISON, 2011; LESTER, 2012; APA, 2013). Cannon e colaboradores (1998) estimaram o componente genético da esquizofrenia como responsável por 83% da susceptibilidade à doença. Os fatores genéticos parecem predispor à ocorrência da doença, mas não são suficientes para causá-la. Dessa forma, foram propostos modelos de vulnerabilidade para explicar a interação entre fatores biológicos e estresse como causa da psicose (YANK *et al.*, 1993). A teoria mais aceita atualmente é denominada de “vulnerabilidade *versus* estresse”, que postula que a presença de vulnerabilidades expõe o paciente ao risco de desenvolver sintomas na presença de estressores ambientais e falha em mecanismos para lidar com estes estressores (ZUBIN & SPRING, 1977; BRASIL, 2013a).

### **2.1.2 Epidemiologia**

A esquizofrenia acomete populações de todo o mundo. Estudos de incidência de esquizofrenia em adultos têm apresentado resultados que variam entre um e sete casos para cada 10.000 habitantes por ano (MARI & LEITÃO, 2000; MESSIAS *et al.*, 2007; WEINBERGER & HARRISON, 2011). A maior parte dos estudos e revisões

que avaliam a prevalência da esquizofrenia indicam valores da ordem de 0,3% a 3% (APA, 1994; MARI & LEITÃO, 2000; CPA, 2005; MESSIAS *et al.*, 2007; BRUNTON *et al.*, 2011; WEINBERGER & HARRISON, 2011; NICE, 2014; APA, 2013; BRASIL, 2013a). O prognóstico da esquizofrenia é influenciado pela idade de desenvolvimento da doença, apresentando curso mais brando em pacientes que desenvolvem a doença quando adultos e curso mais grave em pacientes que desenvolvem a doença mais precocemente. Pacientes idosos apresentam maior variabilidade de resposta aos medicamentos e maior sensibilidade. Como poucos ensaios clínicos são realizados em crianças e adolescentes, muitas evidências têm que ser extrapoladas de estudos em adultos. Crianças e adolescentes são mais suscetíveis a efeitos adversos do medicamento, refratariedade ao tratamento, obesidade e síndrome metabólica com os SGA (WEINBERGER & HARRISON, 2011).

A prevalência de esquizofrenia varia com a distribuição etária da população (MESSIAS *et al.*, 2007). Não se comprovou diferença entre sexos na prevalência da doença, porém esta se desenvolve mais precocemente em indivíduos do sexo masculino e em indivíduos com histórico familiar da doença. Manifestações precoces da doença são frequentemente associadas a um prognóstico pior. Os indivíduos do sexo feminino também apresentam sintomas de humor mais proeminentes e melhor prognóstico. A maior parte dos casos é diagnosticada entre a puberdade e os 30 anos de idade (APA, 1994; MARI & LEITÃO, 2000; WEINBERGER & HARRISON, 2011). O curso da doença, a severidade e permanência dos sintomas podem variar em relação à região. Dados têm demonstrado um curso mais brando e melhor prognóstico em países em desenvolvimento (WHO, 1998). Áreas urbanas apresentam maior incidência de esquizofrenia quando comparadas às áreas rurais. Existem evidências de que os indicadores de fertilidade apresentem valores mais baixos em pacientes com esquizofrenia em relação à população em geral, mas estes resultados não são universalmente consistentes (WEINBERGER & HARRISON, 2011).

Os sintomas negativos e cognitivos são melhores preditores do mau prognóstico que os sintomas positivos. Convém salientar que mesmo pacientes que tem bom prognóstico podem se transformar em pacientes com mau prognóstico dependendo de fatores ambientais adicionais, como uso de substâncias psicoativas. O estado civil solteiro é um forte preditor de re-hospitalizações e está associado à

idade de desenvolvimento da doença, curso e desfecho. Não necessariamente existe uma relação causal entre estes fatores, visto que os sintomas esquizofrênicos e pré-esquizofrênicos tendem a reduzir a chance de matrimônio dos pacientes (FARINA, 1963; ROSEN, 1971; WEINBERGER & HARRISON, 2011).

A taxa de mortalidade dos indivíduos portadores de esquizofrenia é maior que a da população em geral. Este dado pode estar associado a más condições de vida e cuidado, que levam a ocorrência de doenças, a acidentes diversos e à taxa mais alta de suicídios e homicídios (BROWN, 1997; WHO, 1998; MCGRAPH *et al.*, 2008; WEINMANN *et al.*, 2009). A ocorrência de várias doenças é aumentada no grupo de pacientes com esquizofrenia. Algumas das condições já reportadas são: tuberculose pulmonar, Aids, diabetes tipo II, síndrome metabólica, doença cardíaca isquêmica, hipotireoidismo adquirido, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e intoxicação com medicamentos psicotrópicos. Os pacientes têm, ainda, maior chance de apresentar obesidade, anorexia nervosa, distúrbios do sono, hipertensão, dislipidemia, doenças cardiovasculares precoces, hepatite, osteoporose, sensibilidade à dor alterada, disfunção sexual, problemas dentais e polidipsia. Muitos desses riscos estão associados ao tratamento farmacológico (WEINBERGER & HARRISON, 2011). Os pacientes portadores de esquizofrenia têm risco aumentado de suicídio, violência, abuso de drogas lícitas e ilícitas, desemprego e de tornarem-se sem teto ou mendigos. A expectativa de vida é significativamente reduzida (CPA, 2005). Estima-se que até 40% dos pacientes tentarão suicídio pelo menos uma vez, sendo que de 5 a 13% dos pacientes falecerão por esta causa. Os fatores de risco para suicídio são sexo masculino, idade abaixo de 30 anos, sintomas depressivos, desemprego e alta hospitalar recente. Uso de drogas, sentimento de desesperança e perda, medo de desintegração mental, primeiro episódio, principalmente, em pessoas de alto potencial e períodos de exacerbação dos sintomas psicóticos também já foram descritos como fatores de risco para o suicídio (APA, 1994; WEINBERGER & HARRISON, 2011).

Estudos que tratam da mortalidade entre pacientes com transtornos mentais datam do século XIV. Brown (1997), em metanálise sobre a mortalidade em pacientes com esquizofrenia, observou Razão de Mortalidade Padronizada (SMR, do inglês *Standardized Mortality Ratio*) de 1,51 ( $IC_{95\%}=1,48-1,54$ ) e uma sobrevivência em 10 anos de 81%. Mortalidade por causas não naturais foram significativamente maiores em indivíduos do sexo masculino do que em indivíduos

do sexo feminino, enquanto as mortes por causas naturais não apresentaram diferença entre os dois grupos. Dessa forma, houve um aumento pequeno, mas significativo, na SMR de pacientes do sexo masculino. Aparentemente a SMR decai com a idade, possivelmente por conta da diminuição do índice de suicídios. No estudo, o suicídio foi considerado a maior causa de aumento de mortalidade em indivíduos com esquizofrenia, sendo significativamente maior em indivíduos do sexo masculino. Tiihonen e colaboradores (2009) estudaram a mortalidade em pacientes com esquizofrenia na Finlândia e encontraram que na idade de 20 anos, um paciente com esquizofrenia tinha uma expectativa média de vida de 37,4 anos em comparação com 59,9 anos para a população em geral em 2006. O risco de morte dos pacientes em uso de um antipsicótico foi menor do que em pacientes que não faziam uso de medicamento, com risco relativo de 0,68 ( $IC_{95\%}=0,65-0,71$ ). Foram observadas diferenças nas taxas de mortalidade dependendo do medicamento utilizado pelo paciente. A clozapina foi associada a um risco inferior e a quetiapina a um risco superior de morte do que outros medicamentos. McGraph e colaboradores (2008) encontraram SMR para a população com esquizofrenia de 2,6, sendo que o suicídio foi a causa mais relevante de aumento da mortalidade.

Estima-se que metade dos pacientes portadores de esquizofrenia abuse de substâncias lícitas ou ilícitas, incluindo álcool, maconha, estimulantes, ansiolíticos, alucinógenos, medicamentos antiparkinsonianos, tabaco e cafeína. O abuso de drogas e outras substâncias piora o prognóstico do paciente, tendo sido associado à piora no convívio social, maior taxa de hospitalizações, não adesão ao tratamento e falha terapêutica. Além disso, a intoxicação ou abstinência de determinadas drogas provoca sintomas que mimetizam a esquizofrenia, dificultando o diagnóstico e tratamento de crises psicóticas. A droga ilícita mais usada entre os pacientes é a maconha. Evidências sugerem que a maconha pode ser um fator precipitante de crises psicóticas ou ser um fenômeno de automedicação (NETO, 2007; WEINBERGER & HARRISON, 2011). O consumo de nicotina é tão comum entre os portadores de esquizofrenia que os indivíduos têm maior chance de desenvolver doenças relacionadas ao consumo de cigarros (APA, 1994; WEINBERGER & HARRISON, 2011). Além disso, o tabagismo pode influenciar no tratamento farmacológico através da indução de enzimas microsossomais hepáticas (BRUNTON *et al.*, 2011).

Os fatores de risco para esquizofrenia podem ser divididos em três classes: características sociodemográficas, como a associação da pobreza com esquizofrenia em regiões urbanas ou estado civil; fatores predisponentes, que são principalmente fatores genéticos; e fatores precipitantes, que são representados por variáveis interpessoais, sociais e culturais. Dentre os fatores precipitantes é dado especial valor ao ambiente familiar com fator de precipitação ou proteção para esquizofrenia (WHO, 1998). Foi observada relação entre idade paterna avançada e o desenvolvimento de esquizofrenia. Complicações obstétricas, carência nutricional, estresse e infecção por influenza ou rubéola durante a gravidez também já foram associadas ao desenvolvimento da doença. Foi demonstrada relação entre o baixo QI na infância e o desenvolvimento da esquizofrenia (NETO, 2007; WEINBERGER & HARRISON, 2011). O status socioeconômico está inversamente relacionado à enfermidade. Duas teorias para explicar esse efeito foram postuladas: a de causas sociais, que infere que as adversidades socioeconômicas podem precipitar o desenvolvimento da esquizofrenia em indivíduos suscetíveis; e a da seleção social, que infere que os pacientes com esquizofrenia acabavam rebaixados de classe social antes do início da esquizofrenia. A primeira teoria foi refutada em 1960, mas existem evidências da ocorrência da segunda teoria (WEINBERGER & HARRISON, 2011).

### **2.1.3 Diagnóstico**

A esquizofrenia é composta por uma coleção ampla de sintomas de todos os domínios da função mental (WEINBERGER & HARRISON, 2011). Com a ausência de um marcador biológico confiável, a esquizofrenia é diagnosticada a partir do exame do estado mental do paciente, através de entrevista e observação. Os principais critérios de diagnóstico utilizados são padronizados pela CID e pelo DSM. Em ambos, o diagnóstico da esquizofrenia é condicionado à existência de alguns sintomas e exclusão de determinadas condições. A história do paciente e o acompanhamento longitudinal devem ser usados como recursos para o diagnóstico (APA, 1994; WHO, 1997; WHO, 1998; APA, 2013).

A heterogeneidade de sintomas é uma marca da esquizofrenia (WEINBERGER & HARRISON, 2011). Para realização do diagnóstico é necessário a presença de pelo menos uma das síndromes, sinais e sintomas presentes no grupo

mais específico ou dois sinais ou sintomas presentes no grupo menos específico, que apareçam na maior parte dos dias ou na maior parte do tempo de um episódio de psicose que dure pelo menos um mês. Devem ser excluídos os diagnósticos de transtornos de humor, transtornos atribuíveis à doença cerebral orgânica, intoxicação, dependência ou abstinência a drogas e álcool (BRASIL, 2013a).

Os sintomas de mais específicos são: eco, inserção, roubo ou irradiação de pensamento; delírios de controle, influência ou passividade, ações ou sensações específicas; percepção delirante; vozes alucinatórias; e delírios persistentes de outros tipos que sejam culturalmente inapropriados e impossíveis. Os sintomas menos específicos são: alucinações persistentes, quando ocorrerem todos os dias, por pelo menos um mês, quando acompanhadas por delírios, sem conteúdo afetivo claro ou quando acompanhadas por ideias superestimadas persistentes; neologismos, interceptações ou interpolações no curso do pensamento, resultando em discurso incoerente ou irrelevante; comportamento catatônico, tal como excitação, postura inadequada, flexibilidade cêrea, negativismo, mutismo e estupor; e sintomas negativos, tais como apatia, pobreza de discurso, embotamento ou incongruência de respostas emocionais (BRASIL, 2013a).

O DSM caracteriza a esquizofrenia como um distúrbio que dura por, pelo menos, seis meses, incluindo um mês de fase ativa da doença. Os critérios de diagnóstico do DSM também consideram a existência de determinados sintomas e a ausência de algumas condições. Os sintomas são classificados como positivos, em que há um excesso ou distorção das funções normais, ou negativos, que refletem a diminuição ou perda dessas funções. O DSM dá importância a um grupo mais restrito de sinais, dos quais pelo menos dois devem estar presentes. São eles: delírios, alucinações, discurso desorganizado, comportamento catatônico ou grosseiramente desorganizado e sintomas negativos (APA, 1994; APA, 2013).

Os sintomas da esquizofrenia podem ser classificados como sintomas positivos, caracterizados por senso de realidade distorcido ou não existente como delírios, alucinações, ilusões, discurso desorganizado e conduta desorganizada ou agitada; sintomas negativos como desmotivação, avolição, apatia, anedonia e afeto diminuído; anormalidades motoras como posturas estranhas, falha de coordenação e catatonias; déficits cognitivos como atenção diminuída, problemas de memória e problemas nas funções executivas; e sintomas afetivos. Em retrospecto, podem ser observados sinais prodrômicos como isolamento social, ideias ou condutas

estranhas, afeto embotado ou higiene pessoal precária (ANDREASEN *et al.*, 1994; BRUNTON *et al.*, 2011; WEINBERGER & HARRISON, 2011; LESTER, 2012).

Os quadros depressivos na esquizofrenia são frequentes e importantes para o prognóstico do paciente. Os sintomas depressivos que seguem um quadro psicótico foram alvo do interesse dos psicanalistas nas décadas de 1960 e 1970, sendo considerados na época como sinal de bom prognóstico. Com o desenvolvimento de novos critérios de avaliação, os sintomas depressivos foram observados em todas as fases da esquizofrenia, especialmente no período prodrômico e durante o episódio psicótico. Os sintomas depressivos têm sido considerados como indicadores de mau prognóstico, associados a pior resposta ao tratamento farmacológico, pior desempenho social, maiores taxas de recaída, hospitalizações mais longas e pior qualidade de vida. Os sintomas depressivos de maior validade na esquizofrenia são: humor deprimido, desesperança, autodepreciação, ideias de referência de culpa, culpa patológica, depressão matutina, despertar precoce e suicídio (BRESSAN, 2000).

As incapacidades geradas pela enfermidade podem afetar o funcionamento social dos pacientes e várias áreas como autocuidado, desempenho ocupacional, relacionamento familiar e relacionamento social em um contexto geral (APA, 1994; WEINBERGER & HARRISON, 2011). Os sintomas negativos e cognitivos são mais importantes para o prognóstico do que os sintomas positivos. Os medicamentos antipsicóticos, no entanto, têm eficácia principalmente sobre os sintomas positivos, deixando a desejar em relação aos outros sintomas. O exame da disfunção sexual é importante não somente para a qualidade de vida do paciente, mas também para a adesão ao tratamento farmacológico. Os portadores de esquizofrenia podem sofrer de baixa libido, problemas para alcançar o orgasmo, problemas de ereção e ejaculação e amenorreia. Os distúrbios do sono devem ser tratados agressivamente, pois estão relacionados ao pior prognóstico e ideias suicidas (WEINBERGER & HARRISON, 2011).

O diagnóstico diferencial entre esquizofrenia, distúrbio esquizoafetivo, transtorno bipolar, depressão com psicose e outros tipos de doenças de cunho psicótico tem implicação no desfecho do tratamento (CPA, 2005; BRASIL, 2013a). Esse diagnóstico diferencial nem sempre é facilmente realizado, principalmente quando o paciente tem outros complicadores como uso de drogas e álcool ou trauma crânio-encefálico. Os métodos de diagnóstico, de uma forma geral, podem

ser considerados provisionais e arbitrários, com certa validade que permite a comunicação internacional e a pesquisa. A divisão entre grupos mutuamente exclusivos é um modelo comum na medicina que visa diminuir a heterogeneidade (WEINBERGER & HARRISON, 2011).

O transtorno esquizofreniforme é considerado um subtipo da esquizofrenia pela OMS, mas não pelo DSM. A diferença básica entre a esquizofrenia propriamente dita e o transtorno esquizofreniforme é a duração da doença; nesse, a duração é maior que um mês e menor que seis meses; naquela, a duração é, pelo menos, seis meses (APA, 2013). O transtorno esquizoafetivo inclui um componente de humor bem caracterizado, de gravidade e duração suficientes para caracterizar um distúrbio de humor. É de difícil caracterização por necessitar da exclusão dos diagnósticos de esquizofrenia e transtorno bipolar. Ainda existe uma discussão se o transtorno esquizoafetivo seria um subtipo de esquizofrenia ou uma doença separada. Devido às semelhanças em sintomas, curso e prognóstico e a inexistência de literatura específica, o protocolo brasileiro para o transtorno esquizoafetivo utilizou dados da população com esquizofrenia para fazer recomendações (APA, 2013; BRASIL, 2014). A maior parte dos estudos que avaliam a própria esquizofrenia incluem pacientes com transtorno esquizofreniforme e esquizoafetivo como distúrbios relacionados.

#### **2.1.4 Tratamento**

Existe um consenso crescente entre profissionais de saúde, portadores de esquizofrenia e familiares de que o objetivo do tratamento não deve ser simplesmente prevenir a psicose. Deve maximizar a funcionalidade do paciente diminuindo a influência dos sintomas positivos no comportamento, melhorando os sintomas negativos, diminuindo o afastamento social e melhorando o déficit cognitivo. Há a preocupação em tornar o paciente produtivo, com objetivos educacionais e ocupacionais, sendo necessário, na maioria das vezes, um tratamento antipsicótico de longo prazo. Dessa forma, é importante a avaliação não só da melhora de sintomas específicos e ocorrência de efeitos adversos, mas também de estado de saúde em longo prazo, convívio social, situação educacional e ocupacional, qualidade de vida e outros (TUNIS, 1999; CPA, 2005; BRUNTON *et al.*, 2011; WEINBERGER & HARRISON, 2011; NICE, 2014).

A decisão sobre a estratégia de tratamento, bem como a escolha do antipsicótico deve ser realizada, idealmente, pelo médico responsável em acordo com o paciente (NICE, 2014). Essa concordância, no entanto, é de difícil obtenção na prática clínica. A associação de medicamentos antipsicóticos e intervenções psicossociais buscam atingir o melhor benefício possível (CPA, 2005; BRASIL, 2013a). As intervenções psicossociais não apresentam resultados satisfatórios nos ensaios clínicos quando usadas sem a associação com o tratamento farmacológico (CPA, 2005; NICE, 2014). Existe também evidência de que a eletroconvulsoterapia (ECT) e a estimulação magnética transcraniana (TMS) potencializem o tratamento medicamentoso (MATHESON *et al.*, 2010; BRASIL, 2013a).

Kane e colaboradores (2015) conduziram um ensaio clínico multicêntrico randomizado comparando o tratamento usual da esquizofrenia com um tratamento mais abrangente, baseado em equipes, em pacientes de primeiro episódio de psicose. O tratamento experimental inclui quatro intervenções: terapia medicamentosa individualizada, psicoeducação familiar, terapia individual focada em resiliência e apoio ao emprego e educação. Os pacientes do grupo experimental mantinham-se em tratamento por período mais longo, apresentaram significativamente mais melhora na qualidade de vida, na pontuação na escala PANSS e na escala *Calgary Depression Scale for Schizophrenia* (CDSS). Mais pacientes no grupo experimental frequentavam a escola ou trabalhavam. Não foi observada diferença significativa nas taxas de internação. O estudo mostrou que a utilização de equipes de saúde com uma abordagem mais abrangente do tratamento da esquizofrenia pode melhorar a condição clínica e social dos pacientes. Rosenheck e colaboradores (2016) avaliaram a custo-efetividade da utilização do tratamento experimental em relação ao tratamento padrão e encontraram que o tratamento experimental traz mais benefícios, porém com custos maiores. O autor julga que é possível que os valores extras pagos sejam justificados pelos benefícios, mas considerou valores de disposição a pagar altos pelo QALY.

#### **2.1.4.1 Intervenções Farmacológicas**

O tratamento farmacológico da esquizofrenia é baseado na utilização de antipsicóticos de primeira (FGA, do inglês *First-Generation Antipsychotics*) ou segunda geração (SGA, do inglês *Second-Generation Antipsychotics*). A resposta

dos pacientes ao tratamento farmacológico é altamente variável, sendo a efetividade destes medicamentos limitada (LIEBERMAN *et al.*, 2005; STROUP *et al.*, 2006; MCEVOY *et al.*, 2006; STROUP *et al.*, 2007). Mesmo entre fármacos da mesma classe, os pacientes podem se adaptar melhor a um medicamento que a outro. Não existem preditores da resposta a um medicamento ou classe de medicamentos específicos. A dose, a via e o medicamento de escolha para o tratamento antipsicótico dependem do estado da doença, experiência clínica, interações medicamentosas com outros fármacos utilizados e a sensibilidade do paciente a efeitos adversos, sendo que pacientes de primeiro episódio normalmente necessitam de dose inferior a pacientes crônicos. Evitar efeitos adversos ou explorar propriedades dos medicamentos são os principais determinantes para a escolha do agente farmacológico. A escolha do antipsicótico ideal deve estimular a concordância, portanto o paciente deve estar envolvido com a escolha do tratamento farmacológico, recebendo informações sobre o risco e o benefício de cada estratégia. Esquemas posológicos mais simples, como uma dose diária, facilitam a adesão ao tratamento. Não há evidência suficiente para justificar a associação de medicamentos antipsicóticos (CPA, 2005; BRUNTON *et al.*, 2011; WEINBERGER & HARRISON, 2011; BRASIL, 2013a).

Olfson e colaboradores (2015) estudaram o perfil de utilização de antipsicóticos, em 2010, nos Estados Unidos da América, a partir de uma vasta base de dados e descobriram que: acima de 25 anos, em todas as faixas etárias, os indivíduos do sexo feminino apresentavam maior prevalência de uso de antipsicóticos; a proporção de adultos recebendo medicamentos de primeira geração é maior em indivíduos mais velhos e do sexo masculino; a proporção das prescrições de antipsicóticos feitas por psiquiatras decresce com a faixa etária dos indivíduos; os medicamentos mais comumente prescritos em associação com os antipsicóticos foram antidepressivos e ansiolíticos e a prevalência de ambos foi maior em indivíduos do sexo feminino; e a esquizofrenia foi diagnosticada em menos de um quarto dos pacientes tratados avaliados.

#### 2.1.4.1.1 Mecanismo de ação

O mecanismo de ação dos antipsicóticos não está bem compreendido. Observam-se suas ações em receptores e propõem-se modelos relacionados a

estas ações para justificar o efeito, mas não se tem boas evidências de uma relação coerente sobre a ação do antipsicótico em determinados tipos de receptores e o efeito observado. Acredita-se que os medicamentos de primeira geração, apesar de terem estruturas variadas, atuam principalmente através de antagonismo de receptores dopaminérgicos do tipo D2, mas também apresentam ação em outros tipos de receptores. Não se observou diferença significativa em suas eficácias, no entanto, pacientes específicos podem responder melhor a um medicamento que a outro. O efeito destes medicamentos é principalmente sobre os sintomas positivos (BRUNTON *et al.*, 2011; WEINBERGER & HARRISON, 2011).

Os medicamentos de segunda geração vêm, paulatinamente, substituindo os medicamentos de primeira geração como primeira escolha para o tratamento de esquizofrenia. A eficácia dos FGA e SGA sobre sintomas positivos é considerada similar (BRUNTON *et al.*, 2011; WEINBERGER & HARRISON, 2011; BRASIL, 2013a). Os medicamentos de segunda geração possuem alvos moleculares variados, mas são associados, tradicionalmente, a uma maior seletividade por receptores 5-HT2A do que a receptores D2 e têm sido relacionados a melhores resultados em relação a sintomas negativos e cognitivos se comparados com os medicamentos de primeira geração. Todos os antipsicóticos atuam em receptores D2, e apesar da maior seletividade dos medicamentos de segunda geração pelos receptores 5-HT2A, a ocupação máxima destes receptores é obtida com doses abaixo das terapêuticas, indicando que talvez o efeito antipsicótico não esteja relacionado ao antagonismo serotoninérgico. Eles apresentam menor chance de efeitos adversos neurológicos, porém com maior ocorrência de outros efeitos adversos (WHO, 1998; NETO, 2007; CPA, 2005; LIEBERMAN *et al.*, 2005; , 2009; BRUNTON *et al.*, 2011). O efeito dos medicamentos antipsicóticos sobre sintomas negativos e cognitivos, de uma forma geral, é limitado (BRUNTON *et al.*, 2011).

#### 2.1.4.1.2 Características gerais dos medicamentos avaliados

As revisões sistemáticas e metanálises comparando os medicamentos antipsicóticos para o uso na esquizofrenia são prejudicadas pela descontinuação precoce de grande número de pacientes (DUGGAN *et al.*, 2005; EL-SAYEH & MORGANTI, 2006; KOMOSSA *et al.*, 2009; KOMOSSA *et al.*, 2011; SUTTAJIT *et al.*, 2013; KHANNA *et al.*, 2014). Após a reintrodução da clozapina no arsenal

terapêutico da esquizofrenia no princípio da década de 1990 e a observação da maior eficácia deste medicamento em relação aos antipsicóticos de primeira geração, foram desenvolvidos e introduzidos no mercado vários outros medicamentos ditos de segunda geração, que apresentavam perfil de seletividade maior para receptores serotoninérgicos que dopaminérgicos (CITROME, 2012). Após o desenvolvimento dos estabilizadores do sistema dopaminérgico-serotoninérgico, alguns autores começaram a falar em uma classe de medicamentos de terceira geração, tendo o aripirazol como protótipo (EL-SAYEH *et al.*, 2006).

### Haloperidol

O haloperidol foi desenvolvido por Paul Janssen em 1957, para uso em procedimentos cirúrgicos. Pesquisas posteriores demonstraram a sua utilidade para prevenir alucinações, delírios, agressividade, impulsividade e estados de excitação. O medicamento apresenta benefícios especialmente para pacientes em estados agudos de psicose (ADAMS *et al.*, 2013; TARDY *et al.*, 2014b). O haloperidol é um antipsicótico de primeira geração com afinidade forte por receptores D2 dopaminérgicos (aproximadamente 50 vezes mais potente que a clorpromazina), com isso, doses baixas de haloperidol podem provocar efeitos antipsicóticos com relativamente poucos efeitos adversos. Teoriza-se que o antagonismo a receptores D2 no sistema límbico está relacionado ao alívio dos sintomas da esquizofrenia. Essa alta afinidade por receptores dopaminérgicos, principalmente em vias nigrostriatais, está relacionada a maior ocorrência de distúrbios do movimento como acatisia, parkinsonismo, discinesia e síndrome neuroléptica maligna. Possui meia-vida de 12 a 36 horas (LEUCHT *et al.*, 2008; ADAMS *et al.*, 2013; TARDY *et al.*, 2014b).

Leucht e colaboradores (2008), em revisão sistemática do uso de haloperidol e clorpromazina para o tratamento da esquizofrenia observaram que menos pessoas no grupo do haloperidol deixaram os estudos precocemente. Distúrbios do movimento ocorreram mais no grupo tratado com o haloperidol, enquanto a clorpromazina foi associada a uma maior ocorrência de hipotensão. Adams e colaboradores (2013) avaliaram a utilidade do haloperidol em relação a placebo em pacientes com esquizofrenia e encontraram que mais pessoas em uso de haloperidol apresentaram melhora em relação ao placebo. Observaram que o

haloperidol reduz recaídas. O uso de haloperidol aumentou o risco de parkinsonismo, acatisia e distonia. Tardy e colaboradores (2014b) compararam o haloperidol com antipsicóticos de primeira geração de baixa potência para esquizofrenia. Não foi observada evidência de que o haloperidol seja superior em relação à resposta clínica, aceitabilidade ou retirada precoce dos estudos. Menos pacientes no grupo do haloperidol apresentaram sedação, problemas ortostáticos e ganho de peso e mais pacientes apresentaram distúrbios do movimento.

O protocolo brasileiro para o tratamento da esquizofrenia indica que o haloperidol deve ser iniciado com doses fracionadas até 15 mg/dia em estágios agudos e 10 mg/dia em manutenção. Doses superiores não são indicadas por não apresentarem benefício e aumentarem a ocorrência de efeitos adversos (BRASIL, 2013a).

### Clorpromazina

A clorpromazina foi desenvolvida em 1951 como tratamento para reações alérgicas e começou a ser utilizada como parte de um coquetel de medicamentos para induzir um estado de hibernação em pacientes sob cuidado cirúrgico. Posteriormente foi demonstrada sua capacidade de atuar em sintomas psicóticos (ADAMS *et al.*, 2014). A clorpromazina é um antipsicótico de primeira geração de baixa potência, possuindo afinidade por receptores D2 mais baixa que a do haloperidol. Está associado, ao contrario do haloperidol, a alta afinidade por receptores histaminérgicos, podendo causar sedação e ganho de peso;  $\alpha$ -adrenérgicos, causando hipotensão ortostática e vertigem; e colinérgicos, causando constipação, retenção urinária, boca seca e visão embaçada (LEUCHT *et al.*, 2008).

Adams e colaboradores (2014) avaliaram a clorpromazina em relação ao placebo para o tratamento da esquizofrenia. A clorpromazina foi relacionada à redução de recaídas em períodos de avaliação de seis meses a dois anos e promoveu melhora global sintomática e de funcionalidade. Menos pessoas no grupo da clorpromazina saíram precocemente dos estudos. A clorpromazina provocou sedação, sintomas de movimento, pressão baixa, tontura e ganho de peso.

O protocolo brasileiro para o tratamento da esquizofrenia indica que a clorpromazina deve ser iniciada com doses entre 50 e 100 mg, duas a três vezes ao dia. Doses médias variam de 400 a 800 mg/dia, com dose máxima de 1 g. Café,

antiácidos e cigarros diminuem a absorção do medicamento. O equilíbrio plasmático é alcançado em dois a cinco dias (BRASIL, 2013a).

## Risperidona

A risperidona está disponível para o uso em pacientes com esquizofrenia desde 1986. Ela possui alta afinidade por receptores 5-HT<sub>2</sub>, D<sub>2</sub> e  $\alpha$ 1-adrenérgicos e H<sub>1</sub> e  $\alpha$ 2-adrenérgicos com menor afinidade. O medicamento não se liga a receptores colinérgicos (KOMOSSA *et al.*, 2011). A risperidona foi inicialmente aprovada para uso nos EUA em 1993. De uma forma geral, mostra-se mais eficaz que medicamentos de primeira geração, variando com relação ao fármaco de segunda geração. Doses ótimas parecem estar próximas de 4 mg/dia (CITROME, 2012).

Hunter e colaboradores (2003) avaliaram a risperidona em relação a antipsicóticos típicos para esquizofrenia. A risperidona foi considerada mais eficaz que o haloperidol em relação à escala PANSS. Também reduziu a chance de recaídas em um horizonte temporal de um ano, em relação ao haloperidol, e provocou menos saídas precoces dos estudos e menos distúrbios de movimento. Menos pacientes no grupo da risperidona necessitam de medicamentos antiparkinsonianos, mas mais apresentam ganho de peso. Komossa e colaboradores (2011) compararam a risperidona com antipsicóticos atípicos para esquizofrenia. A risperidona foi ligeiramente menos bem aceita que a olanzapina e ligeiramente mais bem aceita que a ziprasidona pelos pacientes. A risperidona melhorou o estado mental ligeiramente menos que a olanzapina, mas mais que quetiapina e ziprasidona. Também foi menos eficaz que a olanzapina e clozapina em termos de saída dos estudos por ineficácia, mas mais eficaz que a ziprasidona, e provocou mais efeitos extrapiramidais e aumento da prolactina que os outros SGA. Em relação a outros efeitos adversos, a risperidona provocou mais ganho de peso que o aripiprazol, a amisulprida e a ziprasidona, mas menos que a olanzapina, quetiapina e sertindol.

O protocolo brasileiro para o tratamento da esquizofrenia indica que a risperidona deve ser iniciada com 1 mg, duas vezes por dia. A dose pode ser aumentada em 1 mg, duas vezes ao dia, até uma dose de 6 mg/dia, divididos em duas tomadas diárias, no terceiro dia. Se o medicamento for descontinuado, a

administração deve ser reiniciada conforme a primeira dose. Pacientes com insuficiência renal ou hepática não devem tomar mais de 3 mg/dia (BRASIL, 2013a).

## Quetiapina

A quetiapina tem afinidade moderada a receptores D2 e 5-HT2A e alta afinidade a receptores H1, similarmente à clozapina, apresentando menor chance de provocar efeitos extrapiramidais e hiperprolactinemia. O metabólito ativo norquetiapina tem alta afinidade por transportadores de norepinefrina e atividade agonista parcial em receptores serotoninérgicos 5-HT1A (SUTTAJIT *et al.*, 2013). A quetiapina foi inicialmente aprovada para uso nos EUA em 1997 (CITROME, 2012).

Suttajit e colaboradores (2013), em revisão sistemática da quetiapina em relação a antipsicóticos típicos para esquizofrenia, observaram que o estado global dos pacientes foi similar entre os grupos e não foi observada diferença em sintomas positivos. A quetiapina foi significativamente mais eficaz em sintomas negativos, no entanto, os resultados foram fortemente dependentes de dois estudos, que, se retirados, a diferença entre os antipsicóticos típicos e a quetiapina em sintomas negativos desaparece. A quetiapina foi associada a menor ocorrência de efeitos adversos, menos eletrocardiogramas (ECG) anormais, menos efeitos extrapiramidais como acatisia, parkinsonismo, distonia e tremor. Não foi observada diferença entre grupos em suicídio, morte, prolongamento do intervalo QTc, pressão baixa, taquicardia, sedação, ginecomastia, galactorréia, irregularidades menstruais e contagem de células brancas sanguíneas. Asmal e colaboradores (2013) avaliaram a quetiapina em relação a antipsicóticos atípicos para esquizofrenia. Os dados de eficácia tendem a favorecer os outros medicamentos atípicos sobre a quetiapina. Não foi observada diferença no estado mental dos pacientes quando a quetiapina foi comparada com clozapina, aripiprazol e ziprasidona. Comparada com a olanzapina, a quetiapina promoveu menos distúrbios de movimento, ganho de peso e elevação da glicose, mas mais elevação do intervalo QTc. Comparada com a risperidona, a quetiapina induziu menos distúrbios de movimento e elevação de prolactina, mas mais aumento de colesterol. Comparada a ziprasidona, a quetiapina provocou menos efeitos extrapiramidais e elevação de prolactina, porém mais sedação, ganho de peso e elevação do colesterol.

O protocolo brasileiro para o tratamento da esquizofrenia indica que a quetiapina deve ser iniciada com 25 mg, duas vezes ao dia, com aumentos de 25 a 50 mg por dose por dia, até atingir o intervalo de 300 a 600 mg/dia. A dose de manutenção pode ser dividida em duas ou três vezes, sendo alcançada entre o quarto e sétimo dia de tratamento. A dose máxima recomendada pelo protocolo é de 750 a 800 mg/dia (BRASIL, 2013a).

### Ziprasidona

A ziprasidona foi introduzida no mercado dos EUA em 2001 pela Pfizer (CITROME, 2012). O medicamento tem baixa afinidade por receptores dopaminérgicos D2 e afinidade muito superior para receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2</sub>, baixa afinidade por receptores  $\alpha$ 1-adrenérgicos e histaminérgicos H1. A meia vida do medicamento é de aproximadamente 4 horas após dose oral e deve ser administrada com alimentos (BAGNALL *et al.*, 2000; KOMOSSA *et al.*, 2009).

Bagnall e colaboradores (2000) avaliaram a ziprasidona para esquizofrenia e doenças mentais graves e encontraram que a ziprasidona é mais efetiva que placebo em medidas de estado mental e pelo menos tão efetiva quanto o haloperidol. A ziprasidona foi responsável por menos distúrbios do movimento que o haloperidol, mas causa mais náusea e vômito. Komossa e colaboradores (2009) avaliaram a ziprasidona em relação a outros antipsicóticos atípicos para a esquizofrenia. A ziprasidona foi considerada pior aceita pelos pacientes que a olanzapina e risperidona, mas não que os outros antipsicóticos avaliados. O medicamento foi considerado menos eficaz que a amissulprida, olanzapina e risperidona. Não foi observada diferença de tolerabilidade entre ziprasidona, amissulprida e clozapina. A ziprasidona produziu menos ganho de peso e aumento de colesterol que a olanzapina, quetiapina e risperidona, produziu mais efeitos extrapiramidais que a olanzapina e mais aumento de prolactina que a quetiapina, porém menos distúrbios do movimento e aumento de prolactina que a risperidona.

O protocolo brasileiro para o tratamento da esquizofrenia indica que a ziprasidona deve ser iniciada com uma dose de 40 mg, duas vezes ao dia (80 mg/dia), via oral, sendo administrada com alimentos. As doses podem ser aumentadas em intervalos superiores a dois dias até 80 mg, duas vezes ao dia (160

mg/dia). Propõe que a dose ideal de manutenção deve ser de 80 mg/dia, divididos em duas tomadas (BRASIL, 2013a).

## Olanzapina

A olanzapina é um derivado tienobenzodiazepínico que apresenta afinidade por receptores dopaminérgicos D1-D5, serotoninérgicos 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub> e 5-HT<sub>6</sub>, muscarínicos M1-M5,  $\alpha$ 1 e  $\alpha$ 2-adrenérgicos e histaminérgicos H1. Sua estrutura é similar à da clozapina, com ligeiras diferenças em afinidade por determinados receptores (DUGGAN *et al.*, 2005; KOMOSSA *et al.*, 2010). O medicamento foi originalmente aprovado para uso nos EUA em 1996. A olanzapina demonstrou vantagens de eficácia em relação a outros antipsicóticos, melhorando a psicopatologia de pacientes com esquizofrenia em relação a aripirazol, quetiapina, risperidona e ziprasidona, mas não em relação à amissulprida ou clozapina (CITROME, 2012).

Duggan e colaboradores (2005) avaliaram o uso da olanzapina para o tratamento da esquizofrenia e transtornos relacionados e observaram que a olanzapina foi responsável por menos efeitos adversos extrapiramidais do que os outros antipsicóticos, porém com maior chance de ganho de peso. Para o tratamento de pacientes refratários, não foi observada diferença clara entre clozapina e olanzapina. Komossa e colaboradores (2010) avaliaram o uso da olanzapina em relação a outros antipsicóticos atípicos para o tratamento de pacientes com esquizofrenia e transtornos relacionados. A olanzapina foi mais eficaz em relação à melhora do estado mental avaliado pela escala PANSS do que o aripirazol, quetiapina, risperidona e ziprasidona, mas não em relação à amissulprida e clozapina. Menos pacientes deixaram precocemente o estudo em uso de olanzapina do que em uso de quetiapina, risperidona e ziprasidona. Menos pacientes no grupo da olanzapina em relação à quetiapina e ziprasidona foram re-hospitalizados, mas não em relação à clozapina. Exceto pela clozapina, todos os outros antipsicóticos avaliados provocaram menor ganho de peso e problemas metabólicos que a olanzapina. Foi observado que a olanzapina provoca mais efeitos extrapiramidais que a quetiapina, mas menos que a risperidona e ziprasidona e mais aumento dos níveis de prolactina que o aripirazol, mas menos que a risperidona.

O protocolo brasileiro para o tratamento da esquizofrenia indica que a olanzapina deva ser iniciada com uma dose de 5 mg a noite. A dose pode ser aumentada em 5 mg após 7 dias até alcançar uma dose de manutenção de 20 mg/dia. O medicamento não precisa ser ajustado em caso de insuficiência renal ou hepática e pacientes debilitados ou emagrecidos não devem receber dose maior que 5 mg/dia. Em pacientes refratários, a dose pode ser elevada até 30 mg/dia (BRASIL, 2013a).

### Clozapina

A clozapina vem sendo utilizada para o tratamento da esquizofrenia desde o início da década de 1960, porém foi abandonada na maior parte do mundo ocidental, por volta de 1975, depois da descoberta que agranulocitose provocada pelo medicamento levou pacientes a óbito, sendo novamente incorporada após a observação de sua utilidade em pacientes refratários (ESSALI *et al.*, 2009; ASENJO-LOBOS *et al.*, 2010). O medicamento foi inicialmente produzido em 1959 pela indústria Sandoz e foi o primeiro antipsicótico de segunda geração aprovado para uso nos EUA, em 1989. A introdução da clozapina no mercado dos EUA, com a consequente observação de sua maior eficácia em relação a medicamentos de primeira geração apoiou o desenvolvimento dos outros medicamentos de segunda geração. A clozapina difere dos outros antipsicóticos por ser guardado, na maior parte dos algoritmos, para o tratamento de pacientes refratários e em pacientes com alto risco de suicídio (KOMOSSA *et al.*, 2010; CITROME, 2012; BRASIL, 2013a; NICE, 2014). A clozapina atua em receptores dopaminérgicos, serotoninérgicos, colinérgicos e histaminérgicos. Tem alta afinidade por receptores D4 e 5-HT2A e baixa afinidade por receptores D1, D2 e D3. A alta afinidade por receptores 5-HT2A e a baixa afinidade por receptores D2 ajuda a explicar a baixa ocorrência de efeitos extrapiramidais (ASENJO-LOBOS *et al.*, 2010).

Essali e colaboradores (2009) estudaram a relação da clozapina com antipsicóticos típicos para esquizofrenia e transtornos relacionados. Os autores não encontraram diferença significativa entre a clozapina e os antipsicóticos típicos com relação a medidas abrangentes de saúde como mortalidade e capacidade para trabalhar, porém pacientes em uso de clozapina apresentaram menos recaídas, melhores resultados em relação às escalas BPRS e SANS e melhor aceitabilidade

do medicamento em longo prazo. Os pacientes em uso de clozapina apresentaram mais efeitos adversos sanguíneos, tontura, hipersalivação e aumento de temperatura e menos efeitos adversos motores. Asenjo-Lobos e colaboradores (2010) avaliaram a clozapina em relação aos antipsicóticos de segunda geração para o tratamento da esquizofrenia e transtornos relacionados. A clozapina foi considerada mais eficaz que a zotepina na avaliação do estado mental pela escala BPRS, porém não foi considerada consistentemente mais eficaz que olanzapina, risperidona, ziprasidona e quetiapina. Não foi observada diferença significativa entre a clozapina e a olanzapina ou risperidona em termos de sintomas positivos ou negativos. A clozapina produziu menos efeitos adversos extrapiramidais do que a risperidona e zotepina. Mais pacientes tratados com clozapina apresentaram diminuição na contagem de células sanguíneas que os pacientes tratados com olanzapina, mais pacientes apresentaram hipersalivação e sedação do que os pacientes tratados com olanzapina, risperidona e quetiapina e mais pacientes apresentaram ganho de peso importante em comparação com os pacientes tratados com a risperidona.

O Sistema Único de Saúde padronizou duas apresentações do medicamento: comprimidos orais de 25 mg e 100 mg. A orientação posológica é de iniciar o tratamento com 12,5 mg a noite, aumentando a dose em 25 mg a cada 1 a dois dias até atingir o intervalo de 300 a 400 mg/dia. Após tratamento de 30 dias, sem melhora, a dose pode ser aumentada em 50 mg por dia a cada 3 a 4 dias até o limite de 800 mg/dia. As doses superiores a 400 mg poderão ser fracionadas para melhor tolerabilidade. Os pacientes tratados pelo SUS com clozapina precisam apresentar hemogramas mensais para o acompanhamento da contagem de células sanguíneas (BRASIL, 2013a).

### Aripiprazol

Ao contrário de todos os outros antipsicóticos que têm efeito antagonista em receptores D2, o aripiprazol é um agonista parcial D2 (BRUNTON *et al.*, 2011). Ele é o protótipo dos antipsicóticos de terceira geração ou estabilizadores do sistema dopamina-serotonina (EL-SAYEH *et al.*, 2006; ARGYRIOU *et al.*, 2012). Apresenta atividade agonista parcial em receptores D2 e 5-HT1A e atividade antagonista em receptores 5-HT2A (WEINBERGER & HARRISON, 2011). A ação do medicamento

em receptores D3, D4, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>7</sub>, histamínicos e  $\alpha$ 1-adrenérgicos ajuda a explicar os efeitos adversos de sonolência, cefaleia, distúrbios gastrointestinais e tonturas (KHANNA *et al.*, 2014). Foi liberado para uso pelo FDA em 2002. O medicamento é utilizado com uma dose inicial de 10 a 15 mg e dose de manutenção entre 20 a 30 mg por dia (BRUNTON *et al.*, 2011).

El-Sayeh e Morganti (2006) conduziram estudo para avaliar o uso de aripiprazol para esquizofrenia. Comparado com antipsicóticos típicos, não foi observada vantagem para o aripiprazol em relação ao estado global, estado mental, qualidade de vida ou retirada prematura do estudo. Os grupos apresentaram taxas similares de efeitos adversos, exceto pela ocorrência de acatisia e o uso de medicamentos antiparkinsonianos, maior com o uso de antipsicóticos de primeira geração. Quando comparado à olanzapina e risperidona, o aripiprazol não demonstrou diferença em relação ao estado global ou retirada prematura do estudo. As taxas de efeitos adversos também foram similares, com exceção da menor elevação da prolactina e menor ocorrência de prolongamento do intervalo QTc em comparação com a risperidona. Os autores concluíram que o medicamento pode ser útil para o tratamento da esquizofrenia, porém não é melhor em relação à resposta, eficácia ou tolerabilidade do que outros antipsicóticos.

Khanna e colaboradores (2014) compararam o aripiprazol a outros antipsicóticos atípicos para o tratamento de pacientes com esquizofrenia e transtornos relacionados. Em relação à clozapina, os revisores não encontraram diferença em relação ao estado global, estado mental medido pela escala BPRS ou retirada prematura do estudo. O aripiprazol promoveu resultados melhores com relação à escala WHO-QOL-100 em relação à clozapina. Comparando o aripiprazol à quetiapina, não foram observadas diferenças entre os medicamentos com relação ao estado global, estado mental medido pela BPRS, saída prematura do estudo ou síndrome extrapiramidal. O aripiprazol apresentou resultados melhores em relação à escala WHO-QOL-100. Quando comparado à risperidona, o aripiprazol não apresentou melhora significativa em relação ao estado global e retirada prematura do estudo. O aripiprazol foi favorecido com relação ao estado mental medido pela BPRS e com relação à ocorrência de sintomas extrapiramidais. Com relação à ziprasidona, o aripiprazol não apresentou melhora no estado global, estado mental medido pela BPRS e retirada prematura do estudo. O aripiprazol promoveu maior ganho de peso em comparação à ziprasidona. Quando comparado à olanzapina, o

aripirazol não demonstrou diferença significativa em relação ao estado global, estado mental medido pela escala PANSS ou qualidade de vida medida pela escala GQOLI-74. Um número significativamente maior de pacientes deixaram os estudos prematuramente em relação a qualquer causa e significativamente mais pacientes em uso de olanzapina apresentaram ganho de peso. Os autores concluíram que os estudos são de baixa qualidade, incompletos e de difícil aplicação clínica.

Apesar de não ser padronizado, o aripirazol é de interesse da saúde pública por causa da multiplicidade de processos judiciais solicitando o fornecimento do fármaco junto à assistência farmacêutica do SUS.

#### 2.1.4.1.3 Efeitos Adversos

Com exceção dos agonistas parciais D<sub>2</sub>, como o aripirazol, os outros antipsicóticos têm efeito antagonista em receptores D<sub>2</sub>. A magnitude do antagonismo D<sub>2</sub> está relacionada com a ocorrência de efeitos extrapiramidais, acatisia, risco de discinesia tardia e hiperprolactinemia (BRUNTON *et al.*, 2011). Os SGA apresentam menor ocorrência de efeitos extrapiramidais, por apresentar menor seletividade a receptores D<sub>2</sub>, no entanto, podem estar relacionados a maiores índices de efeitos adversos metabólicos, como aumento de peso, *diabetes mellitus*, dislipidemias e síndrome metabólica (WHO, 1998; CPA, 2005; LESTER, 2012). Estratégias para lidar com os efeitos adversos podem também ser observadas nos protocolos clínicos (CPA, 2005; BRASIL, 2013a).

Os efeitos extrapiramidais estão particularmente associados aos FGA e à risperidona, sendo uma das maiores limitações ao uso destes medicamentos. Os outros SGA apresentam menor risco. Para remediar os efeitos extrapiramidais com o uso de antipsicóticos recomenda-se a redução de doses ou a mudança para um SGA (CPA, 2005). Alguns efeitos podem ainda ser contrabalanceados com o uso de benzodiazepínicos, betabloqueadores e medicamentos anticolinérgicos (CPA, 2005; BRASIL, 2013a). É comum o uso de biperideno associado a antipsicóticos de primeira geração. O parkinsonismo ocorre em níveis de ocupação de receptores D<sub>2</sub> maiores que 78% e, normalmente, respondem a diminuições de dose ou à mudança para um antipsicótico com menor seletividade por D<sub>2</sub>. Nos casos em que a mudança de medicamento ou a redução de dose não são desejáveis, pode-se utilizar medicamentos antiparkinsonianos. A acatisia, apesar de também estar relacionada

ao antagonismo de receptores D2, não apresenta melhora satisfatória com o uso de medicamentos antiparkinsonianos, necessitando de outras estratégias para o seu controle como o uso de benzodiazepínicos (clonazepam, por exemplo), betabloqueadores não seletivos (propranolol, por exemplo), redução de dose do antipsicótico ou troca de antipsicótico (BRUNTON *et al.*, 2011). Entre os SGA, apenas a clozapina tem risco dose-dependente de convulsões descrito. Os pacientes com distúrbios convulsivos que começam o uso de antipsicóticos devem fazer tratamento profilático, considerando evitar carbamazepina e fenitoína por conta de seus efeitos indutores de CYP e glicoproteína-P (BRUNTON *et al.*, 2011).

O antagonismo central a receptores H1 associa-se à sedação e ao ganho de peso. A sedação pode ser desejável durante a fase aguda da psicose, porém a sedação em excesso pode prejudicar a avaliação do paciente, aumentar o tempo de internação e é de difícil tolerância em pacientes com demência ou delírio (BRUNTON *et al.*, 2011). Todos os medicamentos podem induzir sedação, que aparentemente é mais significativa com clozapina, quetiapina e olanzapina (CPA, 2005). O ganho de peso é um efeito adverso importante durante o tratamento antipsicótico e está associado à piora na adesão. O mecanismo primário envolvido é o aumento do apetite, mas existe evidência de que a sedação associada aos medicamentos também tenha relevância e, além disso, os pacientes em psicose aguda podem perder peso, portanto, o tratamento aumentaria o peso. Ganho de peso tem sido associado principalmente à clozapina e olanzapina, e, em menor escala à quetiapina e risperidona. O gerenciamento deste efeito adverso deve ser feito primariamente com mudança dos hábitos de vida, incentivando a prática de exercícios físicos e boa alimentação. Se a mudança nos hábitos de vida não for suficiente, deve-se considerar a mudança do antipsicótico (CPA, 2005; BRUNTON *et al.*, 2011). Estudos indicam que a olanzapina provoca maior aumento de peso do que outros antipsicóticos, mas com eficácia superior (LIEBERMAN *et al.*, 2005; ALVARES *et al.*, 2012; OU *et al.*, 2013).

A olanzapina e a clozapina tem sido associadas à ocorrência de dislipidemia, assim como a quetiapina, em menor escala. A dislipidemia é tratada conforme protocolo próprio. A troca do antipsicótico deve ser avaliada em alguns casos. Várias anormalidades relacionadas à regulação de glicose sanguínea podem ser observadas como efeito adverso de tratamento com antipsicóticos. Para remediar o efeito adverso deve ser considerada a troca do antipsicótico utilizado (CPA, 2005;

BRUNTON *et al.*, 2011). A síndrome metabólica tem sido associada, principalmente, à clozapina e olanzapina, mas pode acontecer com outros antipsicóticos. Os efeitos adversos metabólicos da olanzapina provocaram sua alocação como terceira opção de tratamento em muitos algoritmos, beneficiando a utilização de medicamentos mais metabolicamente favoráveis. Um risco preocupante do uso de antipsicóticos é a ocorrência de efeitos adversos cardíacos como arritmias ventriculares e morte súbita cardíaca (BRUNTON *et al.*, 2011).

O antagonismo a receptores muscarínicos M1 é responsável pelos efeitos anticolinérgicos centrais e periféricos dos antipsicóticos. A maioria dos SGA não possui antagonismo a receptores M1, portanto não apresentam efeitos adversos anticolinérgicos apreciáveis. A clozapina e as fenotiazinas são os medicamentos que apresentam efeitos anticolinérgicos mais significativos (BRUNTON *et al.*, 2011). O antagonismo a receptores  $\alpha$ 1-adrenérgicos está associado à ocorrência de hipotensão ortostática. Como os pacientes em uso de clozapina têm poucas outras opções para o tratamento, pode-se fazer uso de um mineralocorticoide como fludrocortisona para combater este efeito adverso (BRUNTON *et al.*, 2011).

Em mulheres, a ocorrência de mudanças na libido, orgasmo atrasado ou ausente, mudanças no período menstrual e galactorréia e, em homens, a ocorrência de mudanças na libido, problemas de ereção ou ejaculação e galactorréia têm sido associados ao tratamento com antipsicóticos, principalmente, os FGA. Os SGA apresentam menor elevação dos níveis de prolactina, excetuando a risperidona e a paliperidona. Existe correlação entre a potência do antipsicótico em receptores D2 e a ocorrência de hiperprolactinemia. A hiperprolactinemia pode causar galactorréia, ingurgitamento mamário e amenorreia em mulheres e disfunção sexual em homens. Responde rapidamente à descontinuação do medicamento. Para melhorar os níveis de prolactina, pode-se tentar reduzir a dose do antipsicótico ou trocá-lo. Quando não se observa melhora dos sintomas, pode-se utilizar a bromocriptina (CPA, 2005; LIEBERMAN *et al.*, 2005; BOSTWICK *et al.*, 2008; BRUNTON *et al.*, 2011). Turrone e colaboradores (2002) avaliaram os níveis de prolactina em um grupo pequeno de pacientes (18) em uso de clozapina, olanzapina e risperidona. Encontraram que metade dos pacientes em uso da risperidona apresentavam hiperprolactinemia. Montgomery e colaboradores (2004) avaliaram os níveis de prolactina em pacientes em uso de medicamentos antipsicóticos em um hospital público norte-americano. Os autores encontraram que 68% dos pacientes em uso de antipsicóticos de primeira

geração, 11% dos pacientes em uso de clozapina, 91% dos pacientes em uso de risperidona, 40% dos pacientes em uso de olanzapina e 22% dos pacientes em uso de quetiapina apresentaram hiperprolactinemia. Observaram ainda que a associação de antipsicóticos aumenta a incidência desse efeito.

Os antipsicóticos atípicos foram introduzidos no mercado com a esperança de que alguns dos efeitos adversos dos FGA fossem ser superados e ficassem no passado. No entanto, estudos posteriores demonstraram que o perfil de efeitos adversos de medicamentos de primeira e segunda geração é comparável, apesar da prevalência de efeitos específicos diferirem entre os fármacos. Apesar dos antipsicóticos de segunda geração causarem menos efeitos anticolinérgicos e extrapiramidais, estão mais propensos a causar dislipidemia, hiperglicemia e ganho de peso (LIEBERMAN et al., 2005; MCEVOY et al., 2006; STROUP et al., 2006; STROUP et al., 2007; BOSTWICK et al., 2008).

#### 2.1.4.1.4 Adesão

O tratamento antipsicótico deve, quando possível, ser selecionado por um processo de concordância. A ideia de concordância não está relacionada diretamente à postura do paciente em fazer uso do medicamento, mas parte do princípio de que o paciente deve participar ativamente da escolha do seu tratamento, adotando uma postura ativa, e tem o direito de escolha entre as opções viáveis de tratamento, com orientação do profissional prescritor. A ocorrência de concordância pressupõe harmonia entre as partes envolvidas, aumentando a adesão do paciente à terapia medicamentosa. A não-concordância pode ocorrer, demonstrando falha na relação paciente-prescritor. Os termos complacência e adesão estão relacionados à postura de tomada dos medicamentos pelo paciente. O termo complacência está relacionado a um ato de submissão à orientação em uma ação realizada com condescendência. O termo adesão está relacionado à ideia de persistência, observância estável e manutenção, uma definição que evoca a tenacidade que os pacientes precisam alcançar para continuar em um tratamento farmacológico. Considerando que a falta de adesão é um dos principais problemas relacionados à precipitação de crises, a escolha de um esquema de tratamento que o paciente continuará aceitando é importante para o desfecho de saúde (ARONSON, 2007; BELL et al., 2007; WEINBERGER & HARRISON, 2011). Gilbert e colaboradores

(1995) encontraram uma taxa de recaída de 16% em pacientes com boa adesão e 53% em pacientes com baixa adesão ao tratamento por um período de acompanhamento de 9,7 meses.

A forma farmacêutica utilizada pode estar relacionada à adesão e à eficácia dos antipsicóticos. Medicamentos em apresentações *depot* podem apresentar melhores resultados em prevenção de crises do que os medicamentos por via oral. No entanto, estudos que avaliaram essa relação apresentam apenas uma vantagem pequena para os medicamentos *depot*. É possível que os pacientes que aceitem participar dos ensaios clínicos sejam aqueles que apresentam melhor adesão ao tratamento farmacológico, complicando a análise de não-adesão. A tolerabilidade do tratamento, relacionada ao espectro e intensidade dos efeitos adversos, deve ser avaliada cuidadosamente para cada paciente e também está relacionada à baixa adesão ao tratamento farmacológico (WEINBERGER & HARRISON, 2011).

#### 2.1.4.1.5 Protocolo de Tratamento

O protocolo para Esquizofrenia Refratária, publicado pela Portaria nº. 245 de 15 de maio de 2002, indicava os antipsicóticos de primeira geração para o tratamento de primeira linha para pacientes portadores de esquizofrenia contemplando os CIDs F20.0 a F20.3. Era considerado refratário o paciente que não apresentasse melhora superior a 30% na Escala Psiquiátrica Breve Ancorada (BPRS-A, do inglês *Brief Psychiatric Rating Scale-Anchored*), que utilizava a maior dose tolerável de pelo menos dois dos medicamentos de primeira geração indicados (clorpromazina, tioridazina e haloperidol). Também eram incluídos no protocolo pacientes que apresentassem discinesia tardia, distonias graves, acatisia com risco de suicídio, Síndrome Neuroléptica Maligna, prolactinomas e câncer de mama prolactino-dependente. Os medicamentos de segunda geração contemplados eram: risperidona, olanzapina, quetiapina e clozapina. Na falha dos antipsicóticos de primeira geração, caracterizada a refratariedade, o paciente passaria a utilizar, então, a risperidona e caracterizada a refratariedade à risperidona, utilizaria a clozapina. Quando a clozapina não pudesse ser utilizada, estaria indicada a olanzapina e quetiapina (BRASIL, 2002a).

Apenas alguns meses depois, a Portaria nº. 846 de 6 de novembro de 2002 aprovou um novo protocolo, que incluiu a ziprasidona como medicamento indicado

para a esquizofrenia refratária e modificou o conceito de refratariedade (BRASIL, 2002b). Um novo protocolo foi publicado através da Portaria nº 364, de 9 de abril de 2013, agora não mais tratando somente de pacientes refratários, mas para os portadores de esquizofrenia de uma forma geral. O protocolo promoveu várias mudanças, incluindo a lista de padronização de medicamentos, o conceito de refratariedade e a retirada da necessidade de uma ordem específica de uso dos medicamentos, excetuando a clozapina que ficou reservada para os casos mais graves (BRASIL, 2013a). Entre os vários fármacos disponíveis no mercado, foram selecionados para o atual protocolo do Ministério da Saúde os seguintes: haloperidol, comprimido de 1 e 5 mg e solução oral 2 mg/ml; decanoato de haloperidol, solução injetável 50 mg/ml; clorpromazina, comprimidos de 25 e 100 mg e solução oral de 40 mg/ml; risperidona, comprimidos de 1, 2 e 3 mg; quetiapina, comprimidos de 25, 100, 200 e 300 mg; ziprasidona, cápsulas de 40 e 80 mg; olanzapina, comprimidos de 5 e 10 mg; e, clozapina, comprimidos de 25 e 100 mg (BRASIL, 2013a). A melhora clínica passa a ser medida por redução de 30% na escala BPRS-A, avaliada em um período de uso do medicamento de pelo menos seis semanas. Se for detectada a falha terapêutica do medicamento utilizado, recomenda-se a troca por outro antipsicótico. Se a falha ocorrer também na segunda tentativa, recomenda-se então trocar o medicamento por clozapina. O protocolo recomenda a monoterapia, mas não estabelece relação de prioridade entre os medicamentos disponíveis para o tratamento da esquizofrenia, com exceção da clozapina, que é reservada para o tratamento de pacientes não responsivos aos outros tratamentos (BRASIL, 2013a). Apesar de existir a recomendação de que um medicamento de segunda geração seja utilizado nos casos de ineficácia terapêutica, existe pouca evidência para auxiliar os tomadores de decisão sobre qual alternativa adotar (STROUP *et al.*, 2006). Mesmo que a maior parte dos protocolos recomende o uso de antipsicóticos em monoterapia para esquizofrenia, esta nem sempre é aplicada na prática clínica. É muito comum a observação de pacientes fazendo uso de associações de medicamentos antipsicóticos, mesmo com o déficit de evidência do benefício da associação. Esse achado atesta a limitação das práticas de tratamento atuais (BRUNTON *et al.*, 2011; WEINBERGER & HARRISON, 2011).

O protocolo brasileiro para a esquizofrenia e outros estudos consideram que os medicamentos antipsicóticos têm eficácia e segurança semelhante (WEINBERGER & HARRISON, 2011; BRASIL, 2013a), porém existem dúvidas em

relação a esta constatação (TOLLEFSON *et al.*, 2001; BITTER *et al.*, 2004; LIEBERMAN *et al.*, 2005; NABER *et al.*, 2005; CHIU *et al.*, 2006; RIEDEL *et al.*, 2007; ALVAREZ *et al.*, 2012). Estima-se que 20 a 30% dos portadores de esquizofrenia apresentam resistência a diversos tratamentos, contribuindo desproporcionalmente para os custos de tratamento e tornando os pacientes de difícil manejo (CONLEY *et al.*, 1999; BITTER *et al.*, 2004). Apesar de a clozapina ser considerada como opção principal de tratamento em pacientes refratários a outros antipsicóticos típicos ou atípicos (MCEVOY *et al.*, 2006; BRUNTON *et al.*, 2011; WEINBERGER & HARRISON, 2011; BRASIL, 2013a; NICE, 2014), estudos avaliaram a resposta de pacientes refratários ao tratamento com olanzapina e clozapina e concluíram que a olanzapina não é inferior à clozapina neste grupo de pacientes. Existe evidência que 41% dos pacientes que falharam em responder à olanzapina em um ensaio clínico, responderam à clozapina em um estudo subsequente. Apesar de muitas similaridades em estrutura e efeito, a não responsividade à olanzapina não prevê a não responsividade à clozapina (CONLEY *et al.*, 1999).

Antes de iniciar o tratamento para esquizofrenia refratária, algumas questões devem ser avaliadas. O diagnóstico realizado está correto? Algumas condições têm sintomas parecidos com os da esquizofrenia, porém podem ter tratamento diferente. A dose do medicamento utilizado é suficiente? Doses muito baixas ou muito altas podem comprometer o tratamento e provocar reincidência de crises ou abandono. O paciente adere ao tratamento medicamentoso? A adesão ao tratamento farmacológico é uma questão importante no tratamento de esquizofrenia. Muitos pacientes tendem a abandonar o tratamento, prejudicando sua efetividade. O medicamento foi utilizado corretamente? Alguns antipsicóticos precisam ser ingeridos com alimentos para garantir sua completa absorção. Alguns antipsicóticos, como a quetiapina, são comercializados em comprimidos que não podem ser partidos ou triturados. Os níveis plasmáticos atingidos pelos medicamentos estão suficientes? Polimorfismos em enzimas microsossomais hepáticas podem estar relacionados à baixa concentração plasmática de antipsicóticos que podem levar à ineficácia do medicamento. Deficiência na produção de enzimas microsossomais pode estar relacionada a aumento na concentração plasmática de medicamentos, que provoca má adesão relacionada à ocorrência de efeitos adversos. Outros fatores como o uso de tabaco e interações medicamentosas podem também modificar os

níveis plasmáticos dos medicamentos. O tempo de tratamento foi suficiente para que o medicamento fizesse o efeito desejado? Existe dúvida no tempo ideal para avaliar a não responsividade a um medicamento. Alguns pacientes podem responder em horas, enquanto outros necessitam de semanas para obter efetividade adequada (WEINBERGER & HARRISON, 2011).

#### 2.1.4.1.6 Efetividade e tolerabilidade dos medicamentos

Geralmente, os estudos apresentam dados que favorecem os medicamentos de quem financiou cada estudo. Heres e colaboradores (2006) encontraram que 90% dos estudos de comparação *head-to-head* de antipsicóticos favorecem o laboratório que financiou o trabalho. A partir dos artigos não financiados pela indústria farmacêutica, observa-se que existe um perfil de eficácia/efetividade que segue a ordem aproximada de clozapina > olanzapina > ziprasidona ≈ risperidona ≈ quetiapina ≈ FGA entre os antipsicóticos utilizados para o tratamento da esquizofrenia (CONLEY *et al.*, 1999; LIEBERMAN *et al.*, 2005; MCEVOY *et al.*, 2006; STROUP *et al.*, 2006; STROUP *et al.*, 2007; SHAFTI & GILANIPOOR, 2014). Quando a avaliação é feita com relação à qualidade de vida, artigos não financiados pela indústria não demonstraram vantagem dos FGA em relação aos SGA (ROSENHECK *et al.*, 2003; JONES *et al.*, 2006).

Quatro dos principais estudos pragmáticos realizados para a comparação da efetividade de medicamentos antipsicóticos foram avaliados. São eles: o *Clinical Antipsychotics Trials of Intervention Effectiveness – CATIE* (LIEBERMAN *et al.*, 2005; MCEVOY *et al.*, 2006; STROUP *et al.*, 2006; STROUP *et al.*, 2007), *Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study - CUTLASS 1* (JONES *et al.*, 2006), *European First-Episode Schizophrenia Trial – EUFEST* (KAHN *et al.*, 2008) e o *Department of Veteran Affairs Co-operative Study on the Cost-Effectiveness of Olanzapine* (ROSENHECK *et al.*, 2003). Destes, apenas um foi financiado por indústrias farmacêuticas (KAHN *et al.*, 2003), os outros por organismos governamentais dos EUA e Reino Unido. Dois deles apresentaram vantagem para a olanzapina, quando não comparada à clozapina, avaliando primariamente a descontinuação do tratamento (LIEBERMAN *et al.*, 2005; STROUP *et al.*, 2006; STROUP *et al.*, 2007; KAHN *et al.*, 2008). Dois estudos não

demonstraram vantagem dos SGA em relação aos FGA, considerando um desfecho primário de qualidade de vida (ROSENHECK *et al.*, 2003; JONES *et al.*, 2006).

Com relação à tolerabilidade do tratamento, observa-se que existe uma preocupação principal, evidenciada nas referências, com a ocorrência de agranulocitose em pacientes em uso de clozapina, síndrome metabólica em pacientes em uso de clozapina e olanzapina (ROSENHECK *et al.*, 2003; BREIER *et al.*, 2005; LIEBERMAN *et al.*, 2005; NABER *et al.*, 2005; ÁLVAREZ *et al.*, 2006; CHIU *et al.*, 2006; MCEVOY *et al.*, 2006; SIROTA *et al.*, 2006; STROUP *et al.*, 2006; STROUP *et al.*, 2007; ALVAREZ *et al.*, 2012; LI *et al.*, 2012; OU *et al.*, 2013; SHAFTI & GILANIPOOR, 2014), hiperprolactinemia e disfunções sexuais com o uso de risperidona (LIEBERMAN *et al.*, 2005; ÁLVAREZ *et al.*, 2006; MCEVOY *et al.*, 2006; STROUP *et al.*, 2007) e efeitos neurológicos em pacientes em uso de FGA e risperidona (ROSENHECK *et al.*, 2003; KAHN *et al.*, 2008; SHAFTI & GILANIPOOR, 2014).

### **2.1.5 Acompanhamento do paciente**

A avaliação do paciente deve considerar sintomas, atividades de vida diária, nível de funcionamento e efeitos adversos. As informações devem ser obtidas de várias fontes, sendo fornecidas por familiares, cuidadores, profissionais de saúde e pelo próprio paciente. O acompanhamento longitudinal com médico fixo, a utilização de questionários específicos para busca ativa do quadro do paciente e a competência do paciente para aceitar ou recusar o tratamento oferecido podem ser fatores decisivos no sucesso terapêutico do paciente com esquizofrenia (CPA, 2005). O tempo para reavaliação do paciente depende do quadro do paciente e do protocolo utilizado para a avaliação. O protocolo canadense solicita uma avaliação trimestral para pacientes com esquizofrenia em fase estável (CPA, 2005). O protocolo brasileiro solicita a reavaliação semestral dos pacientes (BRASIL, 2013a).

Na prática, a avaliação do paciente é feita clinicamente, mas existem escalas padronizadas e validadas que contemplam domínios mentais relacionados com os sintomas da esquizofrenia ou estado geral do paciente. Algumas das escalas mais comumente observadas na literatura para avaliação do paciente com esquizofrenia são: *Positive and Negative Syndrome Scale* – PANSS (KAY *et al.*, 1987); *Clinical Global Impression* – CGI (HARO *et al.*, 2003); *Quality of Life Scale* – QLS

(HEINRICHS *et al.*, 1984); *Brief Psychiatric Rating Scale* – BPRS (OVERALL & GORHAM, 1962); *Barnes Akatisia Rating Scale* – BARS (BARNES, 1989); *Simpson Angus Scale* – SAS (SIMPSON & ANGUS, 1970); e *Abnormal Involuntary Moviment Scale* – AIMS (GUY, 1876).

### **2.1.5.1 BPRS**

A escala BPRS foi construída inicialmente com 16 itens em 1962, sendo que os próprios autores adicionaram mais dois itens, transformando-a na escala de 18 itens utilizada até hoje. Ela foi desenhada para ser uma maneira eficiente, rápida e econômica de avaliar a mudança clínica dos pacientes com doenças psicóticas em pesquisas psiquiátricas. Os itens são pontuados em sete níveis: ausente, muito leve, leve, moderada, moderada-grave, grave e muito grave. A entrevista se estende por cerca de 20 minutos. Quanto maior o valor encontrado, mais grave está o paciente (OVERALL & GORHAM, 1962).

### **2.1.5.2 CGI**

A escala CGI foi desenvolvida por um grupo colaborativo para uso com uma folha de pontuação. Ela é composta por três subescalas: uma de severidade da doença, uma de melhora global e um índice de eficácia. As duas primeiras, denominadas CGI-S e CGI-I são graduadas em sete pontos. Para a CGI-S os níveis são: não avaliado; normal, não doente; doença mental limítrofe; levemente doente; moderadamente doente; marcadamente doente; gravemente doente; entre os pacientes mais extremamente doentes. A escala de severidade deve ser realizada na primeira consulta e nas consultas subsequentes. A escala CGI-I não precisa ser pontuada na primeira entrevista, sendo utilizada para comparar a melhora do paciente desde o início do acompanhamento. Os níveis da CGI-I são: melhorou muito; melhorou; melhorou um pouco; sem mudança; piorou um pouco; piorou; piorou muito. A terceira subescala, também é utilizada para avaliar a melhora relacionada exclusivamente com o tratamento farmacológico, avaliando eficácia e efeitos adversos, de forma cruzada, em uma matriz (GUY, 1976).

### **2.1.5.3 PANSS**

A escala PANSS avalia, através de entrevista, o quadro do paciente, enfocando sintomas positivos e negativos. É dividida em 30 itens, pontuados em sete pontos, construída para possibilitar uma avaliação que dure entre 30 e 50 minutos. Cada item é acompanhado pela definição completa e pelos critérios de avaliação dos sete pontos: ausente, mínimo, leve, moderado, moderado-grave, grave e extremo. As informações podem ser retiradas de entrevista clínica, relatos da equipe ou da família, sendo as informações familiares as principais para a avaliação de comprometimento social. Dos 30 itens do PANSS, sete compõe a subescala positiva, sete compõe a subescala negativa e os 16 restantes compõe a subescala de psicopatologia geral que engloba vários grupos de sintomas como afeto, depressão, ansiedade e sintomas motores e posturais. A pontuação da escala varia de sete a 49 pontos na subescala positiva, sete a 49 pontos na subescala negativa e 16 a 112 pontos na subescala de psicopatologia geral. No processo de validação, todas as subescalas produziram curvas normais, possibilitando o uso de testes paramétricos. Quanto maior for o valor, mais grave se encontra o quadro do paciente (KAY *et al.*, 1987).

### **2.1.5.4 QLS**

A escala QLS propõe-se a avaliar a qualidade de vida em pacientes com esquizofrenia e é composta por 21 itens que avaliam, através de entrevista semiestruturada, os sintomas e funcionamento do paciente nas quatro semanas anteriores. Deve ser administrada por um médico habilitado e necessita de aproximadamente 45 minutos para ser executada. Cada item é dividido em três partes: uma descrição breve para guiar a entrevista; sugestões de perguntas; e uma escala de sete pontos para realizar a avaliação. A escala enfoca o déficit em pacientes em tratamento ambulatorial através de quatro categorias: funções intrapsíquicas; relacionamento interpessoal; funcionamento do papel instrumental; atividades e objetos comuns. As pontuações mais altas representam funções normais ou inafetadas e pontuações mais baixas comprometimento grave da função avaliada (HEINRICHS *et al.*, 1984).

### **2.1.5.5 BARS**

A acatisia é um dos efeitos adversos neurológicos mais comuns no tratamento com medicamentos antipsicóticos, principalmente de primeira geração. É caracterizada pela incapacidade do paciente de ficar parado. Necessidade de se manter constantemente em movimento. A escala BARS avalia a presença e gravidade da acatisia sendo composta por um item objetivo, que avalia a presença de movimentos condizentes com a condição; um item subjetivo, que avalia a consciência do paciente da condição e o nível de incômodo sentido; e um item global, que avalia o estado global do paciente. Pontuações mais altas indicam casos mais graves de acatisia (BARNES, 1989; FREDERICO *et al.*, 2008).

### **2.1.5.6 SAS**

Os sintomas extrapiramidais estão relacionados de forma dose-dependente com o uso de medicamentos que atuam no sistema dopaminérgico. São caracterizados por efeitos motores como acatisia, parkinsonismo, distonia, tremor e discinesia tardia. A escala SAS avalia a ocorrência de sintomas extrapiramidais através da avaliação de dez itens: movimentação (marcha), queda dos braços, rigidez dos ombros, rigidez dos cotovelos, rigidez dos pulsos, movimentos pendulares das pernas, movimentação da cabeça, batida leve na glabella, tremor e salivação. Os itens são avaliados em uma escala de crescente gravidade com valores de zero a quatro. O método utilizado nessa escala não necessita de conhecimento médico especializado (SIMPSON & ANGUS, 1970; FREDERICO *et al.* 2008).

### **2.1.5.7 AIMS**

Discinesia é a ocorrência de movimentos involuntários repetitivos. A discinesia tardia é efeito adversos do uso prolongado de antagonistas dopaminérgicos. A escala AIMS, composta por 12 itens, foi formulada para a avaliação detalhada da ocorrência de discinesia, aplicada a pacientes em uso de medicamentos neurolépticos. Os itens de um a dez são avaliados através de valores de gravidade crescente de zero (normal) a quatro (grave). Os itens onze e 12 são

perguntas de sim e não, recebendo valores de um e zero, respectivamente. São divididos cinco grupos de sintomas: movimentos faciais e orais, movimentos das extremidades, movimentos do tronco, julgamentos globais e estado dos dentes (GUY, 1976).

## **2.2 Políticas de Saúde e a Reforma Psiquiátrica**

As políticas públicas são conjuntos de ações prioritárias para se atingir objetivos do Estado para a sociedade. Em geral, expressam a ideologia do grupo dominante (ACURCIO, 2013). A meta das políticas públicas, se observadas em sentido amplo, é de aumentar o bem-estar social. A partir desta diretriz geral, formam-se políticas com objetivos específicos para direcionar as ações em torno de uma determinada área. Para que seja efetiva, uma política deve possibilitar a articulação dos atores na sua área de atuação, permitindo o aumento da eficiência das ações. Devem considerar estratégias econômicas, a legislação vigente, a prática profissional, a disponibilidade financeira, os recursos humanos e os indicadores de qualidade e acompanhamento para propor mudanças na sociedade (ACURCIO, 2013). Dentre as políticas públicas brasileiras, a política de saúde assumiu papel central na sociedade desde a publicação da constituição de 1988.

A deterioração do modelo hospitalocêntrico baseado na medicina curativa, que deixava marginalizada a população com menos recursos em detrimento dos mais abastados, foi motor de mudanças em políticas de saúde em vários locais do mundo. A I Conferência Internacional sobre Cuidados de Saúde Primários foi um grande marco na luta por sistemas universais de saúde baseados na atenção primária, retirando o foco do modelo curativo hegemônico. No Brasil, a realização da VIII Conferência Nacional de Saúde em 1986, apoiada pelos princípios da Reforma Sanitária, propôs a criação do sistema universal de saúde que viria a se tornar o Sistema Único de Saúde (SUS) com a promulgação da Constituição Federal de 1988. A queda do modelo hospitalocêntrico e a Reforma Sanitária reforçaram o movimento pela Luta Antimanicomial e pela Reforma Psiquiátrica no Brasil.

Por muitos anos, os portadores de doença psiquiátrica foram tratados pelo princípio do isolamento (ALENCAR *et al.*, 2012). O processo de Reforma Psiquiátrica no Brasil eclodiu com o empoderamento do movimento da reforma sanitária na década de 1970. O ambiente social e acadêmico propiciava frutíferas discussões

sobre a qualidade dos serviços prestados em defesa da saúde coletiva. Os movimentos contavam com presença marcante de profissionais da saúde, acadêmicos, movimentos sociais, pacientes e familiares. Além do contexto brasileiro, a Reforma Psiquiátrica está contida dentro de um panorama mundial de luta contra a violência manicomial (BRASIL, 2005).

Anteriormente à Reforma Psiquiátrica, havia um ambiente de cuidados precários à saúde de pacientes com enfermidades mentais. Os hospitais psiquiátricos estavam abarrotados de marginalizados da sociedade. Muitos dos moradores dessas instituições nem mesmo eram portadores de transtorno mental, mas entes “indesejáveis” da sociedade que eram excluídos para evitar o constrangimento de pilares sociais. O Movimento dos Trabalhadores em Saúde Mental, criado em 1978 e formado por trabalhadores integrantes do movimento sanitário, associações de familiares, sindicalistas, membros de associações de profissionais e pessoas com longo histórico de internações psiquiátricas começa a denunciar a violência ocorrida dentro dos manicômios e a trazer à tona a reflexão sobre o saber psiquiátrico, a noção de cidadania e o modelo de assistência hospitalar psiquiátrica instituído no país. O movimento brasileiro foi inspirado na experiência de desinstitucionalização em psiquiatria na Itália (BRASIL, 2005; ALENCAR *et al.*, 2012).

A Constituição Federal de 1988 criou o SUS e determinou o direito à saúde para toda a população, sendo incumbência do estado provê-la. A Lei nº. 8080 de 1990 complementou o texto da Constituição afirmando que é dever do estado fornecer assistência integral à saúde à população, inclusive farmacêutica (BRASIL, 1988; BRASIL, 1990a; BRASIL, 2011a). O texto constitucional (BRASIL, 1988) e a Lei Orgânica da Saúde (BRASIL, 1990a), definiram os princípios do SUS de universalidade, igualdade, integralidade, descentralização, direito a informação, hierarquização, participação da comunidade e resolutividade. Posteriormente, no mesmo ano, foi instituída a Lei nº. 8.142/1990, que “dispõe sobre a participação da comunidade na gestão do SUS e sobre as transferências intergovernamentais de recursos financeiros na área da saúde e dá outras providências”, completando o regimento básico do SUS (BRASIL, 1990b).

A Reforma Psiquiátrica, compreendida como “um conjunto de transformações de práticas, saberes, valores culturais e sociais”, avança em um contexto marcado por desafios no cotidiano de instituições, serviços e sociedade. A partir da década de

1990, com a criação do SUS, a Reforma Psiquiátrica começa a tomar contornos mais definidos com a assinatura da Declaração de Caracas e pela realização da II Conferência Nacional de Saúde Mental, seguidas pela implantação dos primeiros serviços de saúde mental com foco ambulatorial (BRASIL, 2005).

Em 1998, a Política Nacional de Medicamentos (PNM, Portaria n.º. 3916/1998) enfatiza a importância dos medicamentos para a aplicação efetiva dos princípios do SUS. Seus principais eixos são o acesso, a qualidade e o uso racional dos medicamentos (BRASIL, 1998; BRASIL, 2001b; ACURCIO, 2013). A PNM foi um marco para a política de medicamentos no Brasil e para a assistência farmacêutica, que se tornaram parte importante da constituição do SUS. Em 2001, foi publicada a Lei n.º. 10.216 que aprovou a Política Nacional de Saúde Mental e redirecionou esforços para a assistência a portadores de enfermidades mentais, privilegiando o tratamento ambulatorial e dispendo sobre mecanismos de proteção dos direitos dos pacientes com sofrimento psiquiátrico. A criação de linhas de financiamento específicas para a saúde mental possibilitou a expansão da rede comunitária que em 1997 representavam 7% do total gasto em saúde mental e em 2004 passou a representar 36% (BRASIL, 2001a; BRASIL, 2005).

Em 2004, a Política Nacional de Assistência Farmacêutica (PNAF, Resolução n.º. 338/2004) foi instituída em uma resolução do Conselho Nacional de Saúde com apenas dois artigos. O texto do primeiro artigo estabelece os princípios da PNAF como parte integrante da Política Nacional de Saúde, com responsabilidade pela promoção, proteção e recuperação da saúde, garantindo os princípios do SUS. Afirma o papel da assistência farmacêutica como norteadora das políticas relacionadas ao uso e produção de medicamentos. O segundo artigo, que trata dos eixos estratégicos da PNAF, cita a garantia do acesso e equidade na assistência farmacêutica, a manutenção dos serviços de assistência farmacêutica nos diferentes níveis de atenção, segundo prioridades regionais, a qualificação dos serviços, a descentralização das ações, a política de capacitação, valorização e desenvolvimento de recursos humanos a modernização e ampliação dos laboratórios oficiais e a utilização da Renam como instrumento racionalizador da saúde (BRASIL, 2004). A assistência farmacêutica foi subdividida, posteriormente, em componentes para operacionalização, a saber: o componente básico, o componente especializado (previamente conhecido como Alto Custo) e o componente estratégico (BRASIL, 2007). A partir de 2012, a Relação Nacional de

Medicamentos Essenciais (Rename) deixou de simplesmente listar os medicamentos essenciais no Brasil e passou a se dividir por componentes, contemplando todos os medicamentos fornecidos pelo SUS (BRASIL, 2011b).

O processo de Reforma Psiquiátrica exigiu também modificações na assistência farmacêutica a portadores de enfermidades psiquiátricas. Os Centros de Atenção Psicossociais (CAPs), pilares da atenção à saúde mental pós-desinstitucionalização, ganharam status de centro de referência para a dispensação de medicamentos do componente básico da saúde mental. As equipes de saúde da família participam do processo no que se refere também a disponibilização, dispensação e promoção do uso racional de medicamentos para os pacientes. Os medicamentos disponíveis para o atendimento de pacientes psiquiátricos são aqueles elencados pela Rename, sendo anticonvulsivantes, antidepressivos, estabilizadores de humor, antiparkinsonianos, antipsicóticos, ansiolíticos e hipnosedativos (ALENCAR *et al.*, 2012). No tratamento da esquizofrenia, são padronizados sete fármacos antipsicóticos diferentes: haloperidol e clorpromazina, que são de responsabilidade do componente básico da assistência farmacêutica; risperidona, quetiapina, ziprasidona, olanzapina e clozapina, que são de responsabilidade do componente especializado da assistência farmacêutica (CEAF) (BRASIL, 2013a).

### **2.3 Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS)**

A elevação constante dos custos dos sistemas de saúde, associada às restrições orçamentárias, criaram demanda por informação de qualidade sobre a implantação de tecnologias em saúde para embasar a tomada de decisão e formulação de políticas. Parte da preocupação está em desvendar o uso de tecnologias que não dispõem de eficácia constatada, tecnologias que não tem o efeito desejado ou com resultados negativos para o tratamento do paciente. A utilização errada de tecnologias em saúde e a incorporação de tecnologias não sistematizada provoca risco à saúde da população e à eficiência do sistema de saúde (BRASIL, 2006).

No Brasil, os estudos de ATS começaram na década de 1980, no entanto, foi somente com a criação do Grupo Permanente de Trabalho em Avaliação de Tecnologias em Saúde (GT-ATS/CCTI/Decit/SCTIE) que a área recebeu

importância. Entre 2006 e 2011, a Comissão para Incorporação de Tecnologias (Citec) era responsável por informar sobre as prioridades em tecnologias a serem incorporadas (BRASIL, 2006). Em 2011 essa comissão foi substituída pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec), que ficou responsável por assessorar o Ministério da Saúde nas atribuições relativas à incorporação, à exclusão ou à alteração pelo SUS de tecnologias em saúde, na constituição ou na alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) e na atualização da Rename e da Renases. A Lei nº. 12.401/2011 estabelece que o relatório da Conitec deve conter, obrigatoriamente, evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia em avaliação e também avaliação econômica comparativa às tecnologias já existentes (BRASIL, 2011c; BRASIL, 2011d; BRASIL, 2013b).

## **2.4 Economia da Saúde**

Organização Societária denomina as formas como a sociedade se organiza para alcance de suas metas. Divide-se em três blocos, representados pelo Estado, a sociedade e o mercado. O Estado é o responsável maior pela orientação das políticas do país, definindo regras e leis para a condução estratégica da sociedade (TEIXEIRA, 2014). O mercado é definido como “um grupo de compradores e vendedores de um bem ou serviço e a instituição ou acordo pelo qual eles se reúnem para negociar” (HUBBARD & O'BRIEN, 2010). A sociedade define a representatividade dos cidadãos na organização. O Estado, como agente de mudança social, atua através da concretização de políticas públicas, que “são a totalidade das ações, metas e planos que os governos (nacionais, estaduais e municipais) traçam para alcançar o bem-estar da sociedade e o interesse público” (CALDAS *et al.*, 2008). Como os recursos para atender as demandas da sociedade são escassos, em relação a uma demanda ilimitada de serviços, que estão sempre sendo atualizados por inovações, existe uma disputa para a decisão de quais são as estratégias que devem ser priorizadas e inovadas. São formados grupos na sociedade que lutam pelos seus interesses. O interesse público, então, está na intercessão, das demandas, direitos e expectativas desses grupos (CALDAS *et al.*, 2008).

A meta das empresas do mercado formal é obter lucro. Dessa forma, os processos administrativos, econômicos e financeiros da empresa devem estar voltados para a obtenção deste objetivo geral por meio de suas decisões (GOLDRATT, 2003). Quando se tratam de empresas sem fins lucrativos como instituições do governo, necessita-se de um paradigma diferente. Peter Drucker (1995) afirma que a meta das instituições sem fins lucrativos é provocar mudanças no indivíduo e na sociedade. Em última instância, existem para a promoção de bem estar social.

A Economia nasce da necessidade de se alocar recursos escassos para satisfazer desejos ilimitados. O conceito de escassez remete a comparação entre a disponibilidade de recursos e as necessidades a serem solucionadas com esses recursos. Todos os recursos são escassos em certo patamar. Mesmo grandes fortunas podem se tornar insuficientes para financiar grandes projetos, como é o exemplo da saúde. A Economia, então, pode ser definida genericamente como a ciência ou arte da tomada de decisão (HUBBARD & O'BRIEN, 2010). Os modelos econômicos tratam a realidade de uma forma simplificada para estudar suas partes e fazer constatações sobre o mundo real (HUBBARD & O'BRIEN, 2010). George E. P. Box postulou em sua obra que “essencialmente, todos os modelos estão errados, mas alguns são úteis” (BOX & DRAPER, 1987). Os modelos devem captar apenas as características principais da realidade que estão tentando replicar. Não serão, jamais, tão abrangentes quanto à realidade, mas podem embasar as autoridades públicas para a tomada racional de decisão.

Parte importante do escopo da Economia é analisar o que ocorre nos mercados. Fundamentalmente, remetem-se boas decisões tomadas no mercado a três conceitos: a racionalidade das pessoas, que considera que os indivíduos ponderam os custos e os benefícios de cada ação tomada e que utilizam as melhores informações disponíveis para tomar sua decisão; a resposta das pessoas a incentivos econômicos, que remete ao cunho altamente econômico das decisões tomadas; análise marginal, que se refere à comparação de um custo ou benefício incremental de uma decisão (HUBBARD & O'BRIEN, 2010).

Não existem produtos ou serviços gratuitos. Mesmo que quem esteja recebendo o serviço não seja a pessoa que está pagando por ele, toda ação tem um custo para alguém ou para um grupo de pessoas. Algumas vezes este custo não é computado em unidades monetárias, podendo referir-se a tempo ou sofrimento, por

exemplo. A escassez de recursos gera o conceito de *trade-off*, que conceitua que as escolhas realizadas em ambientes de recursos escassos implicam em renúncias. Isso significa que não se pode investir concomitantemente, a ponto de alcançar níveis excepcionais, em decisões que apresentem *trade-off* entre si. Para tomar a decisão sobre em qual das opções deve-se investir os recursos disponíveis, é necessário que se conheça o mercado e as próprias prioridades. O custo de oportunidade, por sua vez, é definido como o custo de não se ter escolhido a melhor alternativa abdicada. Mais precisamente, o Ministério da Saúde conceitua o custo de oportunidade como “valor da melhor alternativa não concretizada e possível, dados os recursos limitados disponíveis para a produção de determinado bem ou serviço de saúde” (FOLLAND *et al.*, 2008; HUBBARD & O'BRIEN, 2010; CORRÊA & CORRÊA, 2013; BRASIL, 2013c). Podemos definir um produto ou serviço como escasso quando ele tem um custo de oportunidade diferente de zero. Ou seja, a sua produção ou realização consome recursos que poderiam estar sendo utilizados em outra atividade (FOLLAND *et al.*, 2008).

Para a incorporação de uma nova tecnologia, não basta mais que se prove somente que está é segura, eficaz e efetiva. Também deve ser eficiente, o que significa dizer que o benefício adquirido com a sua adoção deve justificar o seu custo incremental, considerando que o custo de oportunidade de se adotar uma nova estratégia terapêutica é diferente de zero (DALCIO *et al.*, 2007). A introdução de novas tecnologias no mercado gera grandes expectativas nos pacientes e profissionais de saúde, que fazem pressão no sistema de saúde para a incorporação de inovações. A incorporação de novas tecnologias significa, de maneira geral, aumento de gastos com saúde e levanta preocupações sobre a sustentabilidade do sistema (ACURCIO, 2013). Folland e colaboradores (2008) afirmam que “a assistência à saúde é fundamentalmente um processo de produção, e compartilha muitas características com a produção econômica em geral”, dessa forma, pode se beneficiar de análises econômicas, com as devidas adaptações.

A Economia da Saúde adquire importância pelo alto consumo de recursos financeiros destinados à assistência da população, que pode ser desembolsado por governos, empregadores e/ou cidadãos dependendo do modelo de proteção social adotado no país. Apesar de tratarmos de custos em saúde enfocando primariamente o consumo de recursos associado ao fornecimento de bens e serviços, convém lembrar que esses custos são uma medida do valor intrínseco da saúde (FOLLAND

*et al.*, 2008). Existe, no entanto, uma preocupação ética com a mensuração de valores para vida ou qualidade de vida. Uma importante consideração a se fazer é que a área da saúde, em especial os investimentos em saúde, são de grande importância política. Os indicadores de saúde comumente são utilizados como medidas eleitoreiras por partidos políticos que se apropriam dos avanços feitos na área para benefício próprio. O grande impacto político das medidas em saúde pode fazer com que o princípio da racionalidade seja prejudicado.

Para entender a economia da saúde, é preciso entender as especificidades do mercado (FOLLAND *et al.*, 2008). O mercado da saúde contém uma série de especificidades que, apesar de não serem exclusivas, formam um conjunto que pode ser considerado exclusivo. Essas características são: incertezas relacionadas com a demanda e com a oferta; grande abrangência de seguros-saúde; indisponibilidade e/ou assimetria de informação; presença de instituições sem fins lucrativos em grande escala; restrição da competição, realizada por medidas como controle de preços, proibição de propagandas, conduta ética entre profissionais que não competem pelos pacientes e patente de produtos; equidade e necessidade, que levam à concepção de saúde para todos, alavancada por sentimento de compaixão; subsídios do governo e sistema público de saúde, que modificam o perfil de demanda da população (FOLLAND *et al.*, 2008).

A Teoria do Consumidor postula que um indivíduo racional fará sua escolha baseando-se na sua preferência e na sua capacidade de arcar com os custos de sua decisão (FOLLAND *et al.*, 2008). Sob essa perspectiva, existe uma especificidade na área da saúde no Brasil e em outros países do mundo. Nos mercados em que há um sistema público universal de saúde, com medicamentos e procedimentos financiados pelo governo, o consumidor dos produtos não paga pela sua utilização e pouco sabe sobre sua eficácia e segurança. Ele quer o produto mais novo, característica que associa à eficácia e tolerabilidade, e não se importa com o custo disso para a nação. Muitas vezes, este produto nem é o mais indicado ou tem segurança bem estabelecida. O profissional prescritor, que não paga pelo produto e nem o utiliza, tem maior conhecimento sobre a sua eficácia e segurança. O Estado, pagador dos produtos de saúde no SUS, quer reduzir seus custos (ACURCIO, 2013). Ainda, o recebimento de serviços sem o desembolso consequente de recursos fortalece a concepção de que o serviço é gratuito e a capacidade de financiamento de procedimentos individuais é ilimitada, quando na verdade ele está

sendo financiado com recursos da população. Dessa assimetria surge o conceito de relação de agência, que ocorre quando compradores e fornecedores necessitam de auxílio para tomar decisões (FOLLAND *et al.*, 2008). Na área da saúde, seria função do médico atuar como agente na tomada de decisão para seus pacientes. No entanto, os médicos estão expostos a pressões do mercado que dificultam a tomada da decisão mais racional, endossando a necessidade das listas de padronização de medicamentos e serviços.

Indivíduos com maior cobertura de seguro-saúde tendem a utilizar mais serviços médicos, porém esse aumento na utilização dos serviços não está necessariamente relacionado a uma melhora do estado de saúde da população (BROOK *et al.*, 1984). O aumento racional da quantidade de produtos e serviços de saúde consumidos, provocado pelo subsídio do preço dos produtos ou serviços, é conhecido como Risco Moral. Os copagamentos ou taxas moderadoras podem induzir a uma postura mais crítica da população em relação ao custo-benefício das estratégias que estão utilizando e desencoraja a utilização desnecessária de sistemas de saúde (FOLLAND *et al.*, 2008). Entretanto, em sociedades muito desiguais, como o Brasil, tem-se um risco elevado de iniquidade no acesso aos serviços de saúde devido à restrição orçamentária individual. Mais um ponto a levar em consideração na análise da postura do usuário em relação à atenção à saúde é o valor do tempo. O preço do tempo influencia diretamente a busca por assistência médica, tanto na decisão de buscar assistência quanto na quantidade consumida de assistência (FOLLAND *et al.*, 2008; PERRY, 2014).

#### **2.4.1 Farmacoeconomia**

A Farmacoeconomia estuda o impacto de diferentes intervenções farmacológicas no desfecho clínico, funcionalidade e qualidade de vida de um paciente em relação aos custos da intervenção (REVICKI, 1997). Segundo o Ministério da Saúde, a farmacoeconomia é definida como “aplicação das ferramentas da teoria econômica no campo da assistência farmacêutica” (BRASIL, 2013c). A farmacoeconomia surgiu da economia e ciências sociais, desenvolvendo-se na década de 1970. A primeira análise farmacoeconômica foi publicada em 1979 pelo *Journal of Pharmaceutical Sciences*. O termo farmacoeconomia, entretanto, só começou a ser utilizado em 1986. A ciência foi impulsionada pela necessidade de

avaliar o fornecimento de medicamentos para a população nos Estados de Bem-Estar Social, inicialmente com a Austrália, seguida por Canadá, Inglaterra, Espanha e Itália. A fundação da *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR), em 1995, também foi de grande relevância para a evolução da farmacoeconomia (ACURCIO, 2013).

#### 2.4.1.1 *Perspectiva*

A perspectiva define sobre qual ponto de vista está sendo realizada a análise econômica em foco. Algumas das perspectivas que podem ser adotadas em um estudo econômico são: da instituição; do Ministério da Saúde; de outros ministérios; do governo; do paciente; da sociedade; do empregador; ou do plano de saúde. De uma forma geral, recomenda-se a utilização da perspectiva da sociedade, por ser mais abrangente (DRUMMOND *et al.*, 2005; RASCATI, 2010). O Ministério da Saúde, no entanto, indica que os estudos econômicos realizados no Brasil adotem a perspectiva do SUS (BRASIL, 2009).

Marcadamente, alguns custos podem ser importantes em uma perspectiva, mas não em outra. O pagamento de auxílio doença, por exemplo, é um custo para o governo, um benefício para a população e não são nem custo e nem benefício de uma perspectiva social. Programas de transferência de renda tendem a apresentar esse efeito (DRUMMOND *et al.*, 2005).

#### 2.4.1.2 *Horizonte Temporal*

Horizonte temporal caracteriza o tempo de acompanhamento dos pacientes ou de projeção do modelo. O horizonte temporal influencia na medição dos custos e desfechos em saúde, de forma que se deve ter em mente que o horizonte temporal escolhido deve ser coerente com os custos identificados como importantes para a análise da doença. A extrapolação dos horizontes temporais dos estudos que geram modelos de decisão analítica é comum na literatura, porém é necessário que se observe a validade dessa extrapolação para não correr o risco de perder a validade interna dos desfechos avaliados ao longo do tempo.

### 2.4.1.3 Análise de Custos

A análise de custos, comum a todos os desenhos metodológicos de estudos farmacoeconômicos, compreende as etapas de identificação, quantificação e valoração dos recursos utilizados nas estratégias terapêuticas avaliadas. Os principais custos a serem alocados em análises econômicas são: custos médicos diretos, relacionados ao cuidado médico com itens de natureza médica; custos não médicos diretos, que estão relacionados ao cuidado, mas não são de natureza médica; custos indiretos, relacionados à perda de produtividade; e custos intangíveis, relacionados a critérios que não podem ser medidos com precisão em termos monetários (RASCATI, 2010). Drummond e colaboradores (2005) propõe a divisão entre custos dentro do sistema de saúde, custos do paciente e família, custo de outros setores e mudanças de produtividade. Os tipos de custos incluídos em uma análise dependem, principalmente, de quatro fatores: a perspectiva do estudo; se a comparação considera somente as alternativas imediatamente em foco; se a perspectiva mais abrangente afeta ou não o resultado final; e se o custo é relevante o suficiente para ser considerado (DRUMMOND *et al.*, 2005).

O custo real de um recurso está relacionado com seu custo de oportunidade. No entanto, a abordagem pragmática da análise de custos é de se utilizar o custo de mercado dos recursos identificados. A valoração de itens que não são encontrados no mercado como o tempo de um familiar ou voluntário para acompanhar o paciente pode adotar diferentes abordagens. Pode-se considerar o valor da hora de serviço de um trabalhador leigo ou pode-se considerar que o valor dessa hora depende do que está sendo abdicado para dedicação ao cuidado do paciente. Os recursos de capital, utilizados para aquisição de bens permanentes, devem considerar as perdas de depreciação e os custos de oportunidades incorridos (DRUMMOND *et al.*, 2005).

A avaliação de custos em um momento próximo ao do registro do novo tratamento não é uma escolha ideal. Com o tempo, os profissionais aprendem a usar a tecnologia mais eficientemente. Dessa forma, os custos iniciais de uma estratégia terapêutica não são bons preditores dos custos em longo prazo (DRUMMOND *et al.*, 2005). Além disso, com o fim do período de proteção patentária, começam a ser disponibilizados produtos genéricos, que tendem a reduzir o preço de mercado da tecnologia. Ainda, a popularização de tecnologias pode provocar ganhos de escala que possibilitam a redução do custo unitário dos produtos.

A avaliação de custos não relacionados é motivo de discussão na literatura. De uma forma geral, os estudos de avaliação econômica imputam os anos de vida ganhos ou QALYs ganhos à terapia sendo avaliada. Dessa forma, é possível pensar que os custos associados ao prolongamento da vida também estejam relacionados à intervenção. Mas não parece justo incorrer todos os custos futuros de tratamento de uma enfermidade em um programa de prevenção de outra doença (DRUMMOND *et al.*, 2005), como, por exemplo, imputar todos os custos de tratamento de um quadro de diabetes futura como custos do tratamento com medicamentos antipsicóticos de segunda geração para a esquizofrenia.

A inclusão de custos sociais relacionados à produção ou à produtividade individual pode ser problemática na análise. Isso se dá porque comumente utiliza-se o método do Capital Humano para avaliar a perda de produtividade, considerando que a doença remove o paciente do mercado de trabalho sem reposição, porém, é de se esperar que a retirada de um paciente do mercado de trabalho culmine com a entrada de outro profissional, antes desempregado, fazendo pouca ou nenhuma diferença do ponto de vista social na produção. Por conta dessa limitação, utiliza-se, ainda que pouco, um método conhecido como *friction cost method*, onde os custos de produção incorridos dependem da facilidade do empregador em substituir o colaborador afastado, fornecendo resultados de magnitude bem inferiores aos calculados com o método do Capital Humano (DRUMMOND *et al.*, 2005).

#### 2.4.1.4 Análise de Efetividade

De uma forma geral, os estudos de avaliação econômica adotam um desfecho de interesse para avaliar a efetividade do tratamento. É mister que o desfecho de escolha em uma avaliação econômica seja um desfecho final ou, quando utilizado um desfecho intermediário, que este seja devidamente correlacionado com o desfecho final do qual é *proxy* (RASCATI, 2010). Esse desfecho pode ser medido em diferentes unidades, dependendo do tipo de estudo a ser realizado. Existem quatro tipos básicos de estudos farmacoeconômicos completos: Análise de Minimização de Custos (AMC); Análise de Custo-Efetividade (ACE); Análise de Custo-Utilidade (ACU); e, Análise de Custo-Benefício (ACB). Além destas, existem outras análises utilizadas pela economia da saúde como: Análise de Custos; Análise de Custo-Consequência (ACC); Análise de Custo da Doença (ACD);

e Análise de Impacto Orçamentário (FOLLAND *et al.*, 2008; RASCATI, 2010; ACURCIO, 2013).

A Análise de Minimização de Custos ocorre quando os desfechos avaliados são equivalentes. A utilização deste método é limitada devido à necessidade de equivalência entre os desfechos que, na prática, não é tão comum (REVICKI, 1997; RASCATI, 2010; ACURCIO, 2013). Tem a vantagem de ser de mais simples execução que os outros estudos farmacoeconômicos completos, porém os desfechos não podem ser apenas pressupostos como equivalentes, eles devem ser medidos e apresentados (RASCATI, 2010).

Estudos de custo-efetividade são especialmente úteis na avaliação de programas com orçamento definido e quantidade limitada de alternativas terapêuticas (DRUMMOND *et al.*, 2005). Segundo Revicki (1997) a análise de custo-efetividade envolve a medida do custo marginal por unidade de melhora no desfecho de um novo tratamento, em relação a uma alternativa existente. A análise de custo-efetividade relaciona os custos em unidades monetárias com o desfecho em unidades naturais. Unidades naturais são aquelas que estão relacionadas à doença como redução do óbito, diminuição do colesterol, redução da pressão arterial, cura ou ocorrência de determinados efeitos adversos, por exemplo. O método é útil para avaliação de medicamentos/procedimentos que atuam sobre a mesma enfermidade (REVICKI, 1997; FOLLAND *et al.*, 2008; RASCATI, 2010; TREEAGE, 2012).

A Análise de Custo-Utilidade é um subtipo de análise de custo-efetividade que mede a relação entre o custo, em valor monetário, e o desfecho em anos de vida ajustados por um valor de utilidade. O ajuste é feito de acordo com um coeficiente para cada estado de saúde possível, que varia entre 0 e 1, onde 0 significa morte e 1 significa saúde plena. As medidas ajustadas pela utilidade mais comumente encontradas na literatura são Anos de Vida Ajustados pela Qualidade (AVAQ ou QALY; do inglês, *Quality-Adjusted Life Years*) e Anos de Vida Ajustados pela Incapacidade (AVAI ou DALY; do inglês, *Disability-Adjusted Life Years*). A ACU apresenta como vantagem a possibilidade de comparar estudos que utilizem medidas genéricas de efetividade, comparar entre programas diferentes, reunir diversos desfechos em uma única medida de efetividade e incorporar escalas de preferência para ponderar os estados de saúde (DRUMMOND *et al.*, 2005; FOLLAND *et al.*, 2008; RASCATI, 2010; ACURCIO, 2013).

A Análise de Custo-Benefício mede a relação entre o custo e o desfecho de determinada decisão em termos de valor monetário. No entanto, como os benefícios são medidos nas mesmas unidades para qualquer desfecho, há a possibilidade de comparar ações em áreas diferentes. O processo de mensuração dos desfechos em saúde como valor monetário pode trazer dificuldades técnicas e éticas (FOLLAND *et al.*, 2008; RASCATI, 2010). Os principais métodos utilizados para mensuração do benefício são o método do Capital Humano e o método da Disposição a Pagar.

Uma Análise de Custo-Efetividade não captura o valor do tempo de vida com saúde. Dessa forma, quando utilizada, é uma estimativa individual dos recursos do paciente ou família. Em uma Análise de Custo-Utilidade ou em uma Análise de Custo-Benefício, quando está se valorando a consequência de um programa, espera-se captar o valor de se viver em um estado melhor de saúde em escore de preferência (utilidade) ou em disposição a pagar (DRUMMOND *et al.*, 2005). Quando aplicamos o método da disposição a pagar para avaliar as medidas ajustadas pela qualidade, estamos aproximando as análises de Custo-Benefício e Custo-Efetividade.

A análise da qualidade de vida tem tido importância crescente na literatura e traz benefícios para a economia da saúde. A ideia principal por trás de medidas de qualidade de vida é de fazer uma relação entre os anos de vida ganhos com determinada estratégia em saúde e a qualidade destes anos, visto que saber somente por quanto tempo a vida foi mantida, não dá uma real ideia da utilidade de uma intervenção terapêutica. É possível que uma estratégia mantenha a vida de um indivíduo por muitos anos, mas com baixa qualidade, enquanto outra estratégia mantenha o indivíduo vivo por menos tempo, mas com qualidade de vida mais alta, que justifica sua melhor valoração em critérios de efetividade. As medidas de efetividade ajustadas por qualidade de vida têm a capacidade de unir dados de mortalidade e morbidade (DRUMMOND *et al.*, 2005). Existem métodos genéricos e específicos para medir a qualidade de vida em pacientes com esquizofrenia. Segundo Revicki (1997) os instrumentos mais utilizados para cálculo de utilidades em ensaios clínicos de antipsicóticos são a *Quality of Life Interview* (LEHMAN *et al.*, 1986), *Quality of Life Scale* (HEINRICHS *et al.*, 1984) e *Winsconsin Quality of Life Index* (BECKER *et al.*, 1993). As escalas específicas de qualidade de vida e as medidas gerais de saúde podem ser convertidas em tabelas de qualidade de vida baseada na preferência ou utilidades. Essa conversão é feita mapeando-se os

estados de saúde em uma classificação estabelecida ponderada pela preferência ou utilizando as informações de qualidade de vida para construir cenários para a valoração dos estados de saúde pela preferência (REVICKI, 1997; DRUMMOND *et al.*, 2005).

#### *2.4.1.5 Avaliação dos resultados de análises econômicas*

Em uma análise de custo-benefício, a avaliação dos resultados pode ser obtida através do cálculo do benefício líquido, subtraindo os custos totais de cada estratégia avaliada dos benefícios totais, ou pelo cálculo da razão benefício-custo, dividindo os benefícios totais de cada estratégia pelos custos totais. Quando as estratégias avaliadas apresentam resultado favorável, no mesmo sentido, o tomador de decisão deverá levar em consideração outras questões como: a quantia disponível para o investimento na tecnologia, o lucro sobre o investimento ou o montante real de benefício líquido (RASCATI, 2010).

O resultado da Análise de Custo-Efetividade é representado pelo cálculo dos valores da Razão de Custo-Efetividade (RCE), que mede a relação entre os recursos utilizados por unidade de benefício, e da Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI), que é calculada pela diferença dos custos dividida pela diferença dos desfechos das estratégias avaliadas, compondo a análise marginal da ACE. Ela fornecerá um determinado valor que representa o custo incremental por unidade de desfecho. Esse valor é comumente utilizado na tomada de decisão (RASCATI, 2010; TREEAGE, 2012).

A eficiência dos recursos consumidos é avaliada pelo valor da Razão de Custo-Efetividade (RCE), ou seja, pelo custo de cada unidade de desfecho. Quanto mais baixo o valor da RCE, mais eficiente é o consumo de recursos da estratégia. Para a decisão entre a utilização de uma estratégia terapêutica, no entanto, normalmente é necessário realizar uma análise marginal, através do cálculo da RCEI. A RCEI informa quanto está sendo pago por cada unidade extra de efetividade que está sendo obtida. Em um contexto de restrição de recursos, a disposição a pagar por uma determinada quantidade de desfecho extra em saúde pode ser limitada. Dessa forma, a análise da RCEI vai adotar a disposição a pagar daquela população por unidade de efetividade ganha com a estratégia que se está avaliando. Uma determinada estratégia em saúde seria então considerada para a

incorporação se a RCEI for menor do que a disposição a pagar por unidade de desfecho. Se a variação percentual do custo entre as estratégias é menor do que a variação percentual da efetividade, ganhamos em eficiência no sistema. Dessa forma, se adotarmos o valor do RCEI como disposição a pagar do sistema por uma unidade extra de efetividade, nunca perdemos em eficiência, porém a adoção desse valor é moralmente questionável. A valoração da saúde do indivíduo não deveria seguir valores mercadológicos em relação a preferências.

Outra avaliação utilizada em estudos farmacoeconômicos é a do Benefício Monetário Neto (NMB, do inglês *Net Monetary Benefit*). Uma intervenção é considerada adequada para incorporação quando a RCEI é menor do que a disposição a pagar por unidade extra de desfecho, ou seja, quando  $dC/dE < Tx$ , onde  $dC$  é a diferença de custo,  $dE$  é a diferença de efetividade e  $Tx$  é a disposição a pagar por unidade extra de efetividade. Essa fórmula pode ser modificada para  $Tx * dE - dC > 0$ . Essa relação é chamada de NMB. Se NMB é maior que zero, a intervenção é recomendada (DRUMMOND *et al*, 2005).

A avaliação da Análise de Custo-Utilidade segue o mesmo princípio da avaliação da ACE, no entanto, como o desfecho de efetividade avaliado na ACU normalmente é comum a todos as condições, representando preferências individuais em relação a estados de saúde previamente determinados, existem várias recomendações sobre valores padronizados de disposição a pagar por unidade extra de desfecho obtida. Alguns autores recomendam que o valor da RCEI (em \$/QALY) não seja superior a 3 vezes o Produto Interno Bruto *per capita* do país (PIB *per capita*). Outros falam sobre 50 mil dólares como o limite superior. A Organização Mundial de Saúde (OMS) considera-se que um valor de RCEI abaixo de 1 PIB *per capita* significa que a alternativa é altamente recomendada, um RCEI entre 1 e 3 PIB *per capita* torna a alternativa recomendada e qualquer valor acima de 3 PIB *per capita* torna a alternativa não recomendada (FOLLAND *et al.*, 2008; RASCATI, 2010; WHO, 2015).

Deve-se entender que a decisão de incorporação ou não de determinada tecnologia depende também de outros fatores. Se, por exemplo, um medicamento para uma doença rara se enquadra no perfil apresentado entre um e três PIB *per capita*, este poderia ser incorporado sem maiores dificuldades, mas se fosse o caso de uma doença de alta incidência, essa implantação seria difícil, dependendo fortemente de uma Análise de Impacto Orçamentário.

#### 2.4.1.6 Taxa de desconto

Custos e desfechos em saúde estão associados a uma base temporal. De uma forma geral, os indivíduos de uma sociedade preferem receber benefícios no presente e adiar os custos. Essa preferência não está associada à inflação. As pessoas dão prioridade a viver o presente devido à incerteza do futuro. Por isso, quando o horizonte temporal de uma análise supera um ano, recomenda-se aplicar uma taxa de desconto para ajustar os dados de custos e desfechos no tempo, visto que um determinado valor gasto no futuro equivale, em termo de preferência, a um valor menor gasto no presente (ÁLVAREZ, 2012). A taxa de desconto é o valor pelo qual determinado valor monetário será dividido para o ajuste do valor para o presente. O cálculo é feito da através da formula  $FV = PV * (1+r)^t$ , onde: FV = valor futuro; PV = valor presente; r = taxa de ajuste ou desconto; e t = intervalo de tempo. As taxas de desconto podem ser fixas ou variáveis no tempo. O Ministério da Saúde preconiza que a taxa de desconto dos estudos de avaliação econômicas conduzidos no Brasil devem ser fixas em 5%, com análise de sensibilidade variando de 0 a 10%, para melhorar a comparabilidade dos estudos (BRASIL, 2009; ACURCIO, 2013).

#### 2.4.1.7 Análise de sensibilidade

Uma das maiores preocupações em estudos farmacoeconômicos é como lidar com as incertezas que podem afetar valores de custo e desfecho da avaliação. A análise de sensibilidade é a variação de parâmetros do estudo com o objetivo de avaliar a robustez dos resultados. Se os resultados não forem alterados em grande extensão na análise de sensibilidade, pode-se considerá-los robustos. Para esta avaliação, deve-se identificar os parâmetros passíveis de incerteza, estimar uma faixa de variação coerente e, posteriormente, apresentar os resultados (TREEAGE, 2012; ACURCIO, 2013). De uma forma geral, são realizadas análises de sensibilidade determinísticas na forma de análise univariada, na qual se varia um parâmetro de cada vez, e análise multivariada, na qual se variam dois ou mais parâmetros de cada vez. Pode ser também realizada uma análise de sensibilidade probabilística (PSA, do inglês *Probabilistic Sensitivity Analysis*, também chamada de Simulação de Monte Carlo de Segunda Ordem), na qual se variam todos os

parâmetros de uma só vez, realizando muitas simulações com as possíveis combinações de valores, em um modelo de análise probabilístico (TREEAGE, 2009; BRASIL, 2009; MARASCIULO *et al.*, 2013).

#### 2.4.1.8 Modelagem econômica em saúde

O design dos estudos farmacoeconômicos podem apresentar abordagens retrospectivas, Ensaio Clínico Randomizado (ECR) e estudos de efetividade ou modelagem de análise de decisão clínica. A coleta de dados em nível do paciente possibilita a obtenção de resultados confiáveis, porém a realização desses estudos é dispendiosa, consumindo muitos recursos humanos e financeiros, e normalmente depende de um tempo longo de acompanhamento. Um problema complexo, no entanto, pode ser desmembrado em elementos mais simples que são agrupados para criar um modelo que capta a essência do problema.

Na modelagem econômica, inicialmente são compiladas as alternativas. Depois eventos e fatores que influenciam o desfecho de cada alternativa são identificados. Um fator que provoca impacto desconhecido no desfecho é chamado de *incerteza*. Usando conceitos básicos de probabilidade, um tomador de decisão pode calcular o valor de cada estratégia avaliada, identificando a sequência de decisões que maximiza o valor, minimiza os custos ou cadencia múltiplos atributos (TREEAGE, 2012). Segundo Acurcio (2013), “o processo de modelagem [em farmacoeconomia] pode ser entendido como uma simplificação do mundo real, que captura o essencial da realidade, mas desconsidera detalhes menos importantes”. Ainda segundo o autor, o principal dado para se realizar a modelagem em farmacoeconomia são a efetividade e efeitos adversos relacionados aos medicamentos comparados e os custos do tratamento, dos efeitos adversos e aqueles associados à falha terapêutica. Os modelos para a análise de decisão adotada dependem do tipo de estratégia que se está avaliando, sendo os principais a árvore de decisão, para acometimentos agudos, e o Modelo de Markov, para doenças crônicas ou eventos repetitivos.

O modelo de Markov é utilizado para a extrapolação dos dados de uma análise de decisão no tempo, no caso de intervenções em enfermidades crônicas ou tratamentos repetitivos. É útil para a análise de situações mais complexas, que utilizam vários desfechos possíveis, no decorrer do tempo (RASCATI, 2010).

Enquanto uma árvore de decisão apenas possui uma noção de tempo, com o sequenciamento de eventos, o modelo de Markov permite medir a influência destes eventos recorrentes durante o tempo (TREEAGE, 2012). Os modelos de Markov são usualmente representados por uma árvore de decisão cíclica conhecida como *Markov Cycle Tree* e pode ser calculado em uma abordagem determinística, conhecida como Valores Esperados (VE), ou em uma abordagem probabilística, chamada de Simulação de Monte Carlo de Primeira Ordem.

Em estudos de modelagem, os dados de efetividade são retirados da literatura. Os resultados de um modelo são tão bons quanto os estudos que lhe proveram os desfechos. Normalmente são utilizados dados de revisões sistemáticas, mas também podem ser utilizados dados de ensaios clínicos e estudos observacionais (ACURCIO, 2013). A utilização de dados da literatura em estudos farmacoeconômicos levanta três questões: a qualidade, a relevância e a abrangência das evidências. Apesar de reconhecer que as melhores evidências são derivadas de estudos randomizados e revisões sistemáticas com metanálise, uma avaliação econômica abrangente pode precisar de dados de vários tipos de estudos. As condições em que os estudos são realizados podem estar relacionadas com a relevância dos estudos para a medida de desfechos em saúde. Ensaios clínicos randomizados realizados em condições muito restritivas podem não ser bons representantes da realidade. Dessa forma, a realização de ensaios clínicos pragmáticos (ou naturalísticos), onde os critérios de inclusão e exclusão são mais flexíveis pode tornar melhor a confiabilidade do estudo. Estudos de coorte, em geral, são considerados melhores referências de efetividade do que ensaios clínicos. Existe a preocupação de que os dados clínicos utilizados para a montagem de modelos podem não refletir toda a literatura disponível. Para melhorar essa questão, recomenda-se a utilização de revisões sistemáticas de literatura como fonte dos dados de efetividade (DRUMMOND *et al.*, 2005).

Deve-se tomar o cuidado de considerar se a complexidade da análise sendo conduzida está de acordo com a complexidade da situação real modelada. Além disso, não se deve superestimar a validade das técnicas analíticas em farmacoeconomia. As análises não tem a pretensão de acabar com a necessidade de julgamento, a responsabilidade ou o risco relacionado à tomada de decisão (DRUMMOND *et al.*, 2005).

### **2.4.2 Avaliação da Qualidade de Estudos Econômicos**

A avaliação da qualidade metodológica de estudos econômicos depende de vários fatores e mostra-se complexa quando comparada à avaliação da qualidade de outros tipos de estudo. Não há, até o momento, uma recomendação fortemente aceita, como é o caso do Risco de Viés, indicada pelo *Handbook* da Colaboração Cochrane, para ensaios clínicos. Vários autores disponibilizaram *checklists* para a avaliação de estudos econômicos.

Drummond e colaboradores (2005) propuseram um *checklist* composto por 10 itens e 35 subitens. Eles afirmam que é irreal pensar em estudos que demonstrem todos os pontos de todos os critérios estabelecidos. Os critérios são relacionados a: pergunta a ser respondida com o estudo; descrição das alternativas terapêuticas; medidas de efetividade; custos e consequências identificadas; custos e consequências quantificados apropriadamente; custos e consequências valorados adequadamente; ajuste no tempo; análise marginal; análise de sensibilidade à incerteza; e discussão.

Silva e colaboradores (2014) realizaram uma revisão de literatura com o objetivo de propor uma ferramenta de avaliação de estudos econômicos a partir dos roteiros disponíveis. Foram identificados 19 estudos, que compreendiam 566 perguntas, sendo que 19% tratavam dos desfechos em saúde, 16% da quantificação de custos, 13% da modelagem, 10% da generalização dos estudos e 9% do tratamento de incertezas. No final, foi proposto um roteiro com 32 perguntas, divididas em quatro domínios: delineamento do estudo, mensuração dos custos e desfechos, análise e interpretação dos resultados e informações gerais.

### **2.4.3 Valores Gastos em Saúde no Brasil e no Mundo**

Observa-se, em todo mundo, um aumento progressivo com os gastos em saúde. Esse aumento, descontado da inflação, pode ser explicado por três fatores: maior número de serviços de saúde sendo comprados; aumento da qualidade dos serviços e a introdução de serviços anteriormente inexistentes; e, inflação no setor de saúde maior do que a inflação geral (FOLLAND *et al.*, 2008). O envelhecimento causado pelo aumento substancial da expectativa de vida, em decorrência da melhoria da qualidade de vida e de acesso à saúde, em todo o mundo, fez com que

doenças crônicas se destacassem no perfil epidemiológico das populações, aumentando a demanda por medicamentos e procedimentos. Outra razão para um aumento do consumo de serviços é o esforço para a obtenção de saúde para todos, que levou serviços de saúde para vários locais carentes, que anteriormente não tinham acesso nem à atenção básica.

Nos EUA, estima-se que os gastos em saúde aumentaram em 6,38 vezes, corrigindo-se o valor pela população e pela taxa de inflação – calculada pelo IPC – no período de 1960 a 2003, o que indica um crescimento substancial. Existem, ainda, dados que comprovam que a inflação na área da saúde foi superior à média geral. O aumento dos custos em saúde nos países que adotam modelos universais prejudica a capacidade de investimento na rede de assistência, o que pode provocar precariedade de serviços, dificuldade de acesso e dificuldade de expansão da rede para populações ainda não atendidas (FOLLAND *et al.*, 2008).

O âmbito federal do SUS é responsável pelo financiamento de todos os medicamentos do componente estratégico, alguns medicamentos do componente especializado e alguns medicamentos do componente básico da assistência farmacêutica (AUREA *et al.*, 2011). Vieira (2009) encontrou um crescimento real dos gastos com medicamentos do Ministério da Saúde de 3,2 vezes entre 2002 e 2007. Em 2007, alguns itens que eram comprados pelo governo federal passaram a ser descentralizados para os estados, mudando um pouco a distribuição dos gastos. Observa-se que o gasto, ajustado para o ano de 2005, de medicamentos no geral, apresentou constante elevação: de 2005 a 2006 houve um aumento de 1,58%; de 2006 a 2007 o aumento foi de 3,00%; e, de 2007 a 2008 foi de 9,44%. No total do período, houve um crescimento de 14,50%. Essa estimativa preocupa, por ser um aumento real relevante (AUREA *et al.*, 2011). Carias e colaboradores (2011) reportaram gastos crescentes com medicamentos do componente especializado no período de 2000 a 2007.

Os medicamentos antipsicóticos de primeira geração, padronizados no SUS, são de dispensação do componente básico da assistência farmacêutica, ficando seu financiamento sob responsabilidade do município. Os antipsicóticos atípicos, padronizados pelo SUS, são de dispensação do componente especializado da assistência farmacêutica (CEAF), sendo que seu financiamento é de responsabilidade do governo federal. Brandão e colaboradores (2011) relataram o crescimento contínuo dos gastos com medicamentos do componente especializado

entre 2000 e 2004. O gasto no período foi de R\$2.931.351.490,21. Os antipsicóticos representaram a terceira maior ocorrência de uso com 60.886 (9,96%) pacientes em relação a um total de 611.419 usuários do programa de Alto Custo, atual CEAF. O gasto mensal médio *per capita* com medicamentos antipsicóticos foi de R\$ 240,42 (BRANDÃO *et al.*, 2011).

#### **2.4.4 Custos associados ao tratamento da esquizofrenia**

Avaliar os custos de uma doença na sociedade e no sistema de saúde é importante para permitir a tomada de decisão racional em saúde e para o planejamento orçamentário de uma medida de saúde. Mudanças de políticas de saúde podem ter grandes impactos orçamentários se considerarmos a alta prevalência da esquizofrenia e seu caráter crônico e debilitante.

McEvoy (2007), em artigo sobre os custos financeiros da esquizofrenia, descreveu que os custos associados à esquizofrenia são afetados pela mudança da data base do custo, inclusão de novas terapias, perspectiva adotada e a seleção dos dados utilizados nos estudos econômicos, que podem levar a introdução de viés nas pesquisas. Concluiu que, nos EUA, entre 1991 e 2002, sob a perspectiva da sociedade, os custos relativos à hospitalização diminuíram, porém o custo total com tratamento ambulatorial e com medicamentos aumentou. Jones e colaboradores (2006) observaram um custo médio anual *per capita* de \$34.750 para pacientes em uso de FGA e \$37.185 para pacientes em uso de SGA, no Reino Unido, em uma análise dos custos diretos. Os gastos mais expressivos estavam relacionados a internações e os medicamentos participaram apenas com uma pequena proporção do valor médio do custo anual de tratamento (2,1% para os FGA *versus* 3,8% para os SGA). Genduso e Haley (1997) encontraram que o custo das prescrições não ultrapassa 3% dos custos diretos associados ao tratamento da esquizofrenia. Observaram que a comparação entre países é muito difícil devido às diferenças metodológicas dos trabalhos e concluíram que os custos diretos em esquizofrenia são largamente influenciados pelo custo de internação, sugerindo que este pode ser um ponto chave para a diminuição dos custos com esquizofrenia e que os custos indiretos são expressivos devido às características da doença, provocando perda de produtividade em pacientes e cuidadores, sendo estes custos comumente mais expressivos que os custos diretos. Behan e colaboradores (2008), em estudo de

custo da doença para a esquizofrenia na Irlanda, encontraram que 64% dos custos da sociedade associados à esquizofrenia foram atribuídos à perda de produtividade, mais especificamente desemprego, ausência do trabalho e mortalidade precoce. Os custos diretos do tratamento foram responsáveis por menos de 25% dos custos totais da doença.

Daltio e colaboradores (2007) realizaram um levantamento de literatura de estudos econômicos em esquizofrenia e concluíram que, entre os estudos avaliados, os custos com internações representam a maior proporção de custos diretos, sugerindo que prevenir as recaídas pode ser importante para a redução dos custos; os custos indiretos, relacionados tanto ao paciente quanto ao cuidador, são expressivos; e os custos relacionados às prescrições são baixos em relação aos outros custos avaliados. Knapp e colaboradores (2004) conduziram uma revisão sistemática sobre estudos de custo da doença em esquizofrenia e concluíram que: os custos em esquizofrenia são altos e muito variáveis entre localidades; como a esquizofrenia é uma doença crônica, os custos tendem a se perpetuar; os custos da esquizofrenia são significativos para o orçamento da saúde e contribuem com 1,5 a 3,0% dos gastos totais dos sistemas nacionais de saúde; os custos com hospitalização representam um a dois terços do custo total de sistemas de saúde; os custos de outras áreas como o sistema criminal e serviço social são relevantes; desemprego, alta taxa de mortalidade e o peso que a esquizofrenia impõe às famílias podem ser muito representativos; e os custos intangíveis *per se* já justificam um investimento na melhora da terapia de pacientes com esquizofrenia.

Rodrigues (2015) descreveu dados demográficos, epidemiológicos, clínicos e econômicos dos pacientes que foram internados por esquizofrenia em três hospitais públicos de Minas Gerais, Brasil, entre 2010 e 2013. A pesquisadora observou que a idade média dos pacientes era de 36,5 anos e a maioria era do sexo masculino (67,8%), não tinha companheiro estável (83,8%), cursou somente até o ensino fundamental (65,1%) e não exercia atividade ocupacional (67,7%). O perfil dos pacientes atendidos pelos serviços avaliados é de condição socioeconômica mais baixa, o que pode ajudar a explicar a baixa escolaridade e dificuldade em conseguir colocação em ambiente laboral. A maior parte dos diagnósticos foi de esquizofrenia paranóide (60,2%). Quase metade dos pacientes reportou uso de drogas (46,5%) e um quarto dos pacientes apresentavam comorbidades relatadas no prontuário (25,9%). A taxa de internação por pacientes observada no período foi de 1,28.

Apenas 22,3% dos prontuários observados reportaram uso de algum antipsicótico atípico, sendo a risperidona o medicamento mais utilizado, seguido pela olanzapina. Os medicamentos coadjuvantes mais utilizados foram benzodiazepínicos (65,1%) e anticolinérgicos (62%). O tempo médio de internação foi de 30 dias. O custo médio diário de internação foi de R\$ 495,16. O custo médio total de internação observado foi de R\$ 14.925,14.

Barbosa (2015) estudaram os gastos com antipsicóticos atípicos e serviços ambulatoriais e hospitalares no tratamento da esquizofrenia no Brasil, através de um pareamento determinístico-probabilístico de bases de dados informatizadas do governo. O estudo avaliou o gasto com antipsicóticos atípicos de 2000 a 2010. O medicamento mais utilizado foi a risperidona (37%), seguida da olanzapina (35%), quetiapina (16%), ziprasidona (8%) e clozapina (5%). A maior parte dos pacientes residia na região sudeste (66%), o que pode indicar uma dificuldade de acesso em outras regiões menos favorecidas do país. Observou que a maior proporção dos gastos com antipsicóticos foi com a olanzapina.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Realizar uma análise farmacoeconômica do tratamento para esquizofrenia comparando os medicamentos antipsicóticos atípicos disponíveis no Sistema Único de Saúde.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

Realizar uma revisão sistemática de estudos econômicos da terapia com antipsicóticos para o tratamento da esquizofrenia no Sistema Único de Saúde.

Realizar uma análise de custo-efetividade dos medicamentos antipsicóticos atípicos padronizados para o tratamento da esquizofrenia no Sistema Único de Saúde.

## **4 AVALIAÇÃO ECONÔMICA DE MEDICAMENTOS ANTIPSICÓTICOS PARA O TRATAMENTO DE ESQUIZOFRENIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

### **4.1 Métodos**

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura com o intuito de selecionar trabalhos de custo-efetividade, custo-utilidade e minimização de custos que comparassem os medicamentos antipsicóticos padronizados no Sistema Único de Saúde e o aripiprazol, com o objetivo de responder a pergunta: qual dos medicamentos utilizados no Sistema Único de Saúde é mais custo-efetivo para o tratamento da esquizofrenia? O aripiprazol foi adicionado na lista por ser de interesse do sistema de saúde devido ao grande número de processos judiciais solicitando-o.

#### **4.1.1 Busca nas bases de dados**

Foi realizada, em 24/08/2015, busca na literatura por artigos de avaliações econômicas do tratamento da esquizofrenia que avaliaram os medicamentos antipsicóticos disponíveis no Sistema Único de Saúde na base de dados PubMed com a seguinte estratégia de busca: (("schizophrenia"[MeSH Terms] OR "schizophrenia"[All Fields]) OR esquizofrenia[All Fields]) AND (("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "effectiveness"[All Fields]) OR "cost effectiveness"[All Fields]) OR custo-efetividade[All Fields] OR ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "benefit"[All Fields]) OR "cost benefit"[All Fields]) OR custo-beneficio[All Fields] OR custo-utilidade[All Fields] OR cost-utility[All Fields] OR "economic evaluation"[All Fields] OR (avaliacao[All Fields] AND ("Economica"[Journal] OR "economica"[All Fields])))). Adicionalmente, foi realizada a busca na base de dados LILACS e PsychINFO com a estratégia de busca ajustada.

Foi realizada uma busca complementar, por artigos não incluídos, nas revistas *Value in Health*, *Pharmacoeconomics*, Revista Brasileira de Psiquiatria, *American Journal of Psychiatry* e *Schizophrenia Bulletin* entre 2010 e julho de 2015, em referências dos estudos incluídos e revisões sistemáticas sobre o assunto, na *Cochrane Library* (em *Economic Evaluations*), nas bases de teses e dissertações da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e Universidade de São Paulo (USP) e na base ProQuest® e em resumos do *ISPOR Annual International Meeting* e *International Congress on Schizophrenia Research* entre 2010 e 2015. No caso de resumos de congresso, os artigos completos foram procurados.

#### **4.1.2 Critérios de seleção**

Os critérios de inclusão foram: ser uma avaliação de custo-efetividade, custo-utilidade ou minimização de custos; ter sido conduzido em população com esquizofrenia, transtorno esquizofreniforme ou esquizoafetivo como diagnosticada pela Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (CID) (WHO, 1997) ou pelo *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) (APA, 1994; APA, 2013); ter comparado *head-to-head* medicamentos antipsicóticos padronizados para o tratamento da esquizofrenia no SUS – haloperidol (HAL), clorpromazina (CLR), quetiapina (QUE), risperidona (RIS), ziprasidona (ZIP), olanzapina (OLA) e clozapina (CLO) – ou o aripiprazol (ARI), utilizados por via oral; apresentar dados de custo total e desfecho total para cada medicamento separadamente, bem como razão de custo-efetividade incremental entre medicamentos, quando coerente; usar a perspectiva do sistema de saúde; ter sido publicada em ano igual ou superior a 2005. Os critérios de exclusão foram: outras avaliações econômicas; novas abordagens de desfechos de outros estudos farmacoeconômicos; estudos de avaliação de modificação de tratamento; estudos que compararam estratégias de mais de uma fase de tratamento ao mesmo tempo.

As referências foram tratadas nos aplicativos EndNote® e JabRef®. Os artigos foram avaliados com relação ao título e resumo por dois revisores independentes, segundo os critérios de elegibilidade. Nos casos de discordância, um terceiro revisor ficou responsável por avaliar a inclusão do artigo. Posteriormente, foram avaliados os artigos por completo sendo que a decisão de inclusão ou exclusão foi tomada por

consenso entre os dois pesquisadores principais. Os dados foram coletados pelo primeiro revisor e conferidos minuciosamente pelo segundo revisor.

#### **4.1.3 Coleta e apresentação dos dados**

A coleta de dados foi realizada para identificar o estudo, país, moeda, taxa de desconto, população, intervenções avaliadas, estratégia recomendada, horizonte temporal, conflitos de interesse e desfecho principal avaliado. Foram coletados dados de desfecho total reportado, custo total reportado e Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI). Quando a RCEI não foi reportada para todas as comparações possíveis, os dados de custo total e desfecho total foram utilizados para o cálculo conforme a fórmula:  $(C_1 - C_2)/(D_1 - D_2)$ , onde  $C_1$  refere-se ao custo do medicamento 1;  $C_2$  refere-se ao custo do medicamento 2;  $D_1$  refere-se ao desfecho observado para o medicamento 1; e  $D_2$  refere-se ao desfecho observado para o medicamento 2 (FOLLAND *et al.*, 2008; RASCATI, 2010). Os resultados foram expressos em RCEI<sub>rep</sub> quando a RCEI daquela comparação foi reportada pelo autor e RCEI<sub>calc</sub>, quando foi calculada a partir da fórmula apresentada. A coleta de dados foi realizada no Microsoft Office® 2007 e os resultados apresentados na forma de tabelas. A qualidade dos estudos incluídos foi avaliada com base nos critérios recomendados por Drummond e colaboradores (2005).

#### **4.1.4 Análise de Sensibilidade**

Para avaliação de sensibilidade dos resultados, foram retirados da análise os medicamentos das empresas que financiaram os estudos. Isso foi feito devido à observação feita por Heres e colaboradores (2006) de que, em comparações *head-to-head* entre antipsicóticos, 90% dos estudos apresentam resultados que favorecem o financiador do estudo. Em seguida, foram analisados resultados dos estudos que incluíram um componente de utilidade na avaliação de efetividade, reportando dados em Anos de Vida Ajustados pela Qualidade (QALY) ou Anos de Vida Ajustados pela Incapacidade (DALY), para avaliação da relação de custo-utilidade entre os fármacos.

## 4.2 Resultados

### 4.2.1 Estudos incluídos

A busca na base de dados PubMed resultou em 842 artigos, na base de dados LILACS resultou em 7 artigos e na base de dados PsycINFO resultou em 430 artigos. A busca manual levou à inclusão de um artigo, totalizando 1280 artigos. Após a remoção das duplicatas, 1078 entraram na fase 1 da revisão. Após a avaliação de títulos e resumos, 78 artigos passaram para a avaliação do texto completo. Foram incluídos 24 artigos na análise final (Figura 1).

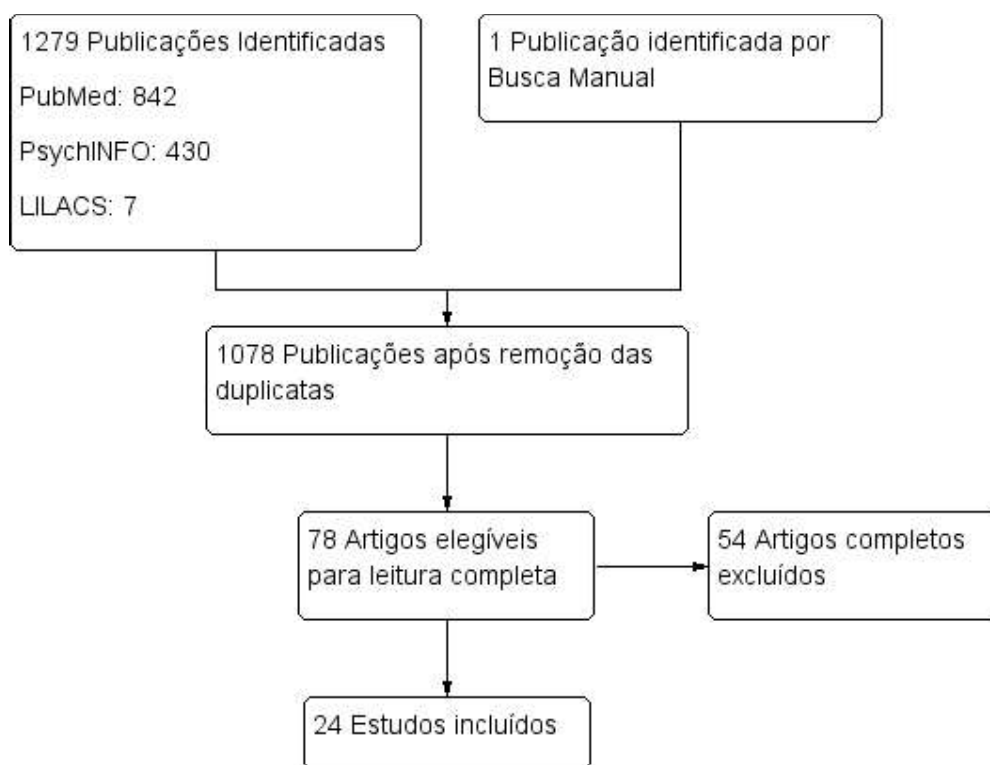


Figura 1 – Fluxograma de seleção de estudos

Foram incluídos estudos de 14 países e um estudo que avaliou mais de um país ao mesmo tempo. Oito estudos foram realizados nos Estados Unidos da América (EUA), dois estudos no Canadá e Espanha e um estudo na Eslovênia, Itália, Grécia, Bélgica, Brasil, México, China, Noruega, Suécia, Alemanha e Vietnã. Um dos estudos avaliou o custo-efetividade dos medicamentos em países da Europa. Foram realizadas 13 avaliações que continham um componente de

utilidade. Destas, 12 reportaram desfechos em QALY e um estudo reportou desfechos em DALY revertidos. Onze estudos continham apenas uma análise de custo-efetividade, sem fazer adaptação para calcular a utilidade. Com relação à fonte dos dados e à modelagem, três estudos utilizaram dados de ensaios clínicos randomizados, três estudos utilizaram dados de estudos observacionais, nove estudos construíram modelos de Markov com dados da literatura e nove estudos reportaram apenas que foi construído um modelo de análise de decisão com dados da literatura. O horizonte temporal das análises incluídas variou de 16 semanas até um estudo que considerou pacientes dos 15 anos ao fim da vida. A maior parte dos estudos usou horizonte temporal de um ano (dez estudos) e cinco anos (oito estudos). Quanto ao financiamento, seis estudos não foram financiados pela indústria farmacêutica, seis foram financiados por empresas do grupo Eli Lilly, sete por empresas do grupo Janssen-Cilag, um pela Bristol-Myers Squibb, um pela Sunovion, um pela H. Lundbeck e dois por empresas do grupo Pfizer (Apêndice A).

#### **4.2.2 Avaliação *head-to-head* dos medicamentos**

##### **4.2.2.1 Haloperidol**

Foram incluídos sete estudos que fizeram a comparação do haloperidol e outros medicamentos (Tabela 1).

Tabela 1 – Relação farmacoeconômica entre o haloperidol e outros medicamentos

<b>Estudo</b>	<b>Dominado por</b>	<b>Dominante sobre</b>	<b>Custo maior e efetividade maior que</b>	<b>Custo menor e efetividade menor que</b>
Bounthavong & Okamoto (2007)	Risperidona Olanzapina			
Obradovic <i>et al.</i> (2007)		Quetiapina Ziprasidona		Risperidona Aripiprazol Olanzapina
Lindner <i>et al.</i> (2009)				Risperidona Olanzapina
Mould-Quevedo <i>et al.</i> (2009)	Ziprasidona Risperidona Clozapina Olanzapina			
Lindström <i>et al.</i> (2011)	Risperidona			Aripiprazol Olanzapina
García-Ruiz <i>et al.</i> (2012)	Risperidona			Aripiprazol Olanzapina
Zeidler <i>et al.</i> (2013)	Risperidona			Quetiapina Olanzapina

#### 4.2.2.1.1 Haloperidol vs. Risperidona

O haloperidol e a risperidona foram avaliados concomitantemente em sete estudos incluídos. O haloperidol não foi dominante com relação à risperidona em nenhum dos estudos avaliados. Em cinco estudos, a risperidona foi dominante<sup>1</sup> em relação ao haloperidol, ou seja, a risperidona apresentou menores custos e maior efetividade (BOUNTHAVONG & OKAMOTO, 2007; MOULD-QUEVEDO *et al.*, 2009; LINDSTRÖM *et al.*, 2012; GARCÍA-RUIZ *et al.*, 2012; ZEIDLER *et al.*, 2013). Em dois estudos avaliados, o haloperidol teve custo e efetividade menores que a risperidona com RCEIrep de 39.890,33 US\$/QALY (LINDNER *et al.*, 2009) e RCEIcalc de 5.378,77 €/remissão (OBRADOVIC *et al.*, 2007).

#### 4.2.2.1.2 Haloperidol vs. Quetiapina

O haloperidol e a quetiapina foram avaliados concomitantemente em dois estudos incluídos. O haloperidol foi dominante em relação à quetiapina em um estudos (OBRADOVIC *et al.*, 2007) e, em outro estudo, o haloperidol proporcionou

<sup>1</sup> Dominância caracteriza uma relação em que um determinado medicamento possui custo e efetividade inferiores, sendo considerados dominantes, ou custo e efetividade superiores, sendo considerados dominados.

menor custo e menor efetividade que a quetiapina com RCEIcalc de 31.626,67 €/QALY (ZEIDLER *et al.*, 2013).

#### 4.2.2.1.3 Haloperidol vs. Ziprasidona

O haloperidol e a ziprasidona foram avaliados concomitantemente em dois estudos incluídos. O haloperidol foi dominante em relação à ziprasidona em um estudos (OBRADOVIC *et al.*, 2007) e foi dominado em outro (MOULD-QUEVEDO *et al.*, 2009).

#### 4.2.2.1.4 Haloperidol vs. Olanzapina

O haloperidol e a olanzapina foram avaliados concomitantemente em sete estudos incluídos. Dois estudos reportaram dominância da olanzapina sobre o haloperidol (BOUNTHAVONG & OKAMOTO, 2007; MOULD-QUEVEDO *et al.*, 2009). Em cinco estudos, o haloperidol proporcionou custos mais baixos e efetividade mais baixa que a olanzapina com RCEIcalc de 8.008,57 €/remissão (OBRADOVIC *et al.*, 2007), 119.704,24 US\$/QALY (LINDNER *et al.*, 2009), 41.411,76 SEK/QALY (LINDSTRÖM *et al.*, 2011), 3.554,55 €/QALY (ZEIDLER *et al.*, 2013) e RCEIrep de 23.621 €/QALY (GARCIA-RUIZ *et al.*, 2012).

#### 4.2.2.1.5 Haloperidol vs. Clozapina

O haloperidol e a clozapina foram avaliados concomitantemente em um estudo incluído. A clozapina foi considerada dominante em relação ao haloperidol (MOULD-QUEVEDO *et al.*, 2009).

#### 4.2.2.1.6 Haloperidol vs. Aripiprazol

O haloperidol e o aripiprazol foram avaliados concomitantemente em três estudos incluídos. Em todos eles o haloperidol proporcionou menor custo e menor efetividade que o aripiprazol, com RCEIcalc de 14.350,23 €/remissão (OBRADOVIC *et al.*, 2007), 315.625,00 SEK/QALY (LINDSTRÖM *et al.*, 2011) e RCEIrep de 94.558 €/QALY (GARCIA-RUIZ *et al.*, 2012).

#### 4.2.2.2 Risperidona

Foram incluídos 20 estudos que avaliaram a relação de custo-efetividade da risperidona em relação a outros medicamentos (Tabela 2)

Tabela 2 - Relação farmacoeconômica entre a risperidona e outros medicamentos

Estudo	Dominado por	Dominante sobre	Custo maior e efetividade maior que	Custo menor e efetividade menor que
Rosenheck <i>et al.</i> (2006)	Olanzapina Perfenazina			Quetiapina Ziprasidona
Tunis <i>et al.</i> (2006)	Olanzapina			
Bounthavong & Okamoto (2007)		Olanzapina Haloperidol		
Obradovic <i>et al.</i> (2007)		Ziprasidona Quetiapina	Haloperidol	Aripiprazol Olanzapina
Cooper <i>et al.</i> (2008) <sup>1</sup>				Olanzapina
Cooper <i>et al.</i> (2008) <sup>2</sup>		Olanzapina		
Edwards <i>et al.</i> (2008)		Aripiprazol Quetiapina Ziprasidona		Olanzapina
Geitona <i>et al.</i> (2008)	Olanzapina	Quetiapina Ziprasidona Aripiprazol		
Knapp <i>et al.</i> (2008)				Olanzapina Quetiapina Clozapina
De Ridder & De Graeve (2009)			Olanzapina	
Furiak <i>et al.</i> (2009)	Olanzapina	Quetiapina Ziprasidona Aripiprazol		
Lindner <i>et al.</i> (2009)			Haloperidol	Olanzapina
Mould-Quevedo <i>et al.</i> (2009)	Ziprasidona	Olanzapina Haloperidol	-	Clozapina
McIntyre <i>et al.</i> (2010)		Olanzapina Quetiapina		Ziprasidona
Kim & Aas (2011)	Olanzapina			
Lindström <i>et al.</i> (2011)		Olanzapina Aripiprazol Haloperidol		
Ascher-Svanum <i>et al.</i> (2012)		Aripiprazol		Olanzapina
García-Ruiz <i>et al.</i> (2012)		Haloperidol		Aripiprazol Olanzapina

O'Day <i>et al.</i> (2013)	Ziprasidona Quetiapina Aripiprazol	Olanzapina
Zeidler <i>et al.</i> (2013)	Haloperidol	Quetiapina Olanzapina
Ahn <i>et al.</i> (2015)	Olanzapina	Clozapina

<sup>1</sup>Pacientes que foram internados nos 180 dias anteriores ao início do estudo.

<sup>2</sup>Pacientes que não foram internados nos 180 dias anteriores ao início do estudo.

#### 4.2.2.2.1 Risperidona vs. Quetiapina

A risperidona e a quetiapina foram avaliadas concomitantemente em nove estudos incluídos. Em seis estudos, a risperidona foi dominante em relação à quetiapina (OBRADOVIC *et al.*, 2007; EDWARDS *et al.*, 2008; GEITONA *et al.*, 2008; FURIAK *et al.*, 2009; MCINTYRE *et al.*, 2010; O'DAY *et al.*, 2013). Em três estudos, a risperidona teve custo menor e efetividade menor que a quetiapina com RCEIcalc de 8.785,71 US\$/QALY (ROSENHECK *et al.*, 2006), 85.747,13 £/QALY (KNAPP *et al.*, 2008) e 57.540,00 €/QALY (ZEIDLER *et al.*, 2013).

#### 4.2.2.2.2 Risperidona vs. Ziprasidona

A risperidona e a ziprasidona foram avaliadas concomitantemente em oito estudos incluídos. A risperidona foi dominada pela ziprasidona em um estudo (MOULD-QUEVEDO *et al.*, 2009). Em cinco estudos, a risperidona foi dominante com relação à ziprasidona (OBRADOVIC *et al.*, 2007; EDWARDS *et al.*, 2008; GEITONA *et al.*, 2008; FURIAK *et al.*, 2009; O'DAY *et al.*, 2013). Em dois estudos, a risperidona promoveu custos e efetividade menores que a ziprasidona com RCEIcalc de 16.333,33 US\$/QALY (ROSENHECK *et al.*, 2006) e RCEIrep de 218.060 C\$/QALY (MCINTYRE *et al.*, 2010).

#### 4.2.2.2.3 Risperidona vs. Olanzapina

A risperidona e a olanzapina foram avaliadas concomitantemente em 20 estudos incluídos. A risperidona foi dominada pela olanzapina em cinco estudos (ROSENHECK *et al.*, 2006; TUNIS *et al.*, 2006; GEITONA *et al.*, 2008; FURIAK *et al.*, 2009; KIM & AAS, 2011). A risperidona foi dominante em relação à olanzapina

em seis estudos (BOUNTHAVONG & OKAMOTO, 2007; COOPER *et al.*, 2008; MOULD-QUEVEDO *et al.*, 2009; MCINTYRE *et al.*, 2010; LINDSTRÖM *et al.*, 2011; ANH *et al.*, 2015). A risperidona apresentou custo e efetividade superiores à olanzapina em um estudo com RCEIrep de 5.779,15 €/QALY (DE RIDDER & DE GRAEVE, 2009). A risperidona representou custo e efetividade inferiores à olanzapina em nove estudos com RCEIcalc de 466,00 US\$/dia estável (EDWARDS *et al.*, 2008), 8.911,57 €/remissão (OBRADOVIC *et al.*, 2007), 43.466,67 US\$/QALY (ASCHER-SVANUM *et al.*, 2012), 50.652,17 €/QALY (GARCIA-RUIZ *et al.*, 2012), 47.922,08 US\$/hospitalização evitada (O'DAY *et al.*, 2013) e 38.890,91 €/QALY (ZEIDLER *et al.*, 2013) e RCEIrep de 5.156 £/QALY (KNAPP *et al.*, 2008), 86.918 C\$/paciente responsivo (COOPER *et al.*, 2008) e 1.329.394,88 US\$/QALY (LINDNER *et al.*, 2009).

#### 4.2.2.2.4 Risperidona vs. Clozapina

A risperidona e a clozapina foram avaliadas concomitantemente por três estudos incluídos. Foram observados custos e efetividade menores para a risperidona em relação à clozapina com RCEIcalc de 7.859,78 £/QALY (KNAPP *et al.*, 2008), 384.513,48 MEX\$/mês livre de sintomas (MOULD-QUEVEDO *et al.*, 2009) e 58.618,05 I\$/DALY revertidos (ANH *et al.*, 2015).

#### 4.2.2.2.5 Risperidona vs. Aripiprazol

A risperidona foi avaliada concomitantemente ao aripiprazol em oito estudos. A risperidona foi dominante ao aripiprazol em seis estudos (EDWARDS *et al.*, 2008; GEITONA *et al.*, 2008; FURIAK *et al.*, 2009; LINDSTRÖM *et al.*, 2011; ASCHER-SVANUM *et al.*, 2012; O'DAY *et al.* 2013). A risperidona teve custo e efetividade menores reportados em dois estudos com RCEIcalc de 31.396,00 €/remissão (OBRADOVIC *et al.*, 2007) e 361.428,57 €/QALY (GARCIA-RUIZ *et al.*, 2012).

#### **4.2.2.3 Quetiapina**

A relação de custo-efetividade entre a quetiapina e outros medicamentos antipsicóticos foi avaliada em dez dos estudos incluídos (Tabela 3).

Tabela 3 – Relação farmacoeconômica entre a quetiapina e outros medicamentos

Estudo	Dominado por	Dominante sobre	Custo maior e efetividade maior que	Custo menor e efetividade menor que
Rosenheck <i>et al.</i> (2006)	Perfenazina	Ziprasidona	Olanzapina Risperidona	
Obradovic <i>et al.</i> (2007)	Haloperidol Risperidona Aripiprazol Olanzapina Ziprasidona			
Edwards <i>et al.</i> (2008)	Risperidona	Aripiprazol Ziprasidona		Olanzapina
Geitona <i>et al.</i> (2008)	Olanzapina Risperidona		Ziprasidona Aripiprazol	
Knapp <i>et al.</i> (2008)	Olanzapina Clozapina		Risperidona	
Furiak <i>et al.</i> (2009)	Olanzapina Risperidona Ziprasidona Aripiprazol			
Yang <i>et al.</i> (2009)				Olanzapina
McIntyre <i>et al.</i> (2010)	Ziprasidona Risperidona	Olanzapina		
O'Day <i>et al.</i> (2013)	Olanzapina Risperidona Ziprasidona	Aripiprazol		
Zeidler <i>et al.</i> (2013)			Olanzapina Risperidona Haloperidol	

#### 4.2.2.3.1 Quetiapina vs. Ziprasidona

A quetiapina foi avaliada concomitantemente à ziprasidona em sete estudos incluídos. Em quatro estudos, a quetiapina foi dominada pela ziprasidona (OBRADOVIC *et al.*, 2007; FURIAK *et al.*, 2009; MCINTYRE *et al.*, 2010; O'DAY *et al.*, 2013). Em dois estudos, a quetiapina foi dominante sobre a ziprasidona (ROSENHECK *et al.*, 2006; EDWARDS *et al.*, 2008). Em um estudo, a quetiapina promoveu custo maior e efetividade maior que a ziprasidona com RCEIcalc de 3.040,00 €/dia estável (GEITONA *et al.*, 2008).

#### 4.2.2.3.2 Quetiapina vs. Olanzapina

A quetiapina e a olanzapina foram avaliadas concomitantemente por dez estudos incluídos. Em cinco estudos, a olanzapina foi dominante em relação à

quetiapina (OBRADOVIC *et al.*, 2007; GEITONA *et al.*, 2008; KNAPP *et al.*, 2008; FURIAK *et al.*, 2009; O'DAY *et al.*, 2013). Em um estudo, a quetiapina foi dominante com relação à olanzapina (MCINTYRE *et al.*, 2010). Em dois estudos, a quetiapina proporcionou custos mais altos e efetividade maior que a olanzapina com RCEIcalc de 224.000,00 US\$/QALY (ROSENHECK *et al.*, 2006) e 108.825,00 €/QALY (ZEIDLER *et al.*, 2013). Em dois estudos, a quetiapina proporcionou custos menores e efetividade menor que a olanzapina com RCEIcalc de 42,50 US\$/dia estável (EDWARDS *et al.*, 2008) e 343.826,59 RMB/paciente responsivo (YANG *et al.*, 2009).

#### 4.2.2.3.3 Quetiapina vs. Clozapina

Um estudo avaliou concomitantemente a quetiapina e clozapina, encontrando dominância da clozapina em relação à quetiapina (KNAPP *et al.*, 2008).

#### 4.2.2.3.4 Quetiapina vs. Aripiprazol

A quetiapina e o aripiprazol foram avaliados concomitantemente em cinco dos estudos incluídos. Em dois estudos a quetiapina foi dominada (OBRADOVIC *et al.*, 2007; FURIAK *et al.*, 2009). Em dois estudos a quetiapina foi dominante (EDWARDS *et al.*, 2008; O'DAY *et al.*, 2013). Em um estudo a quetiapina proporcionou custos maiores e efetividade maior que o aripiprazol com RCEIcalc de 244,76 €/dia estável (GEITONA *et al.*, 2008).

#### **4.2.2.4 Ziprasidona**

A ziprasidona foi avaliada conjuntamente a outros medicamentos antipsicóticos em oito dos estudos incluídos (Tabela 4).

Tabela 4 – Relação farmacoeconômica entre a ziprasidona e outros medicamentos

<b>Estudo</b>	<b>Dominado por</b>	<b>Dominante sobre</b>	<b>Custo maior e efetividade maior que</b>	<b>Custo menor e efetividade menor que</b>
Rosenheck <i>et al.</i> (2006)	Olanzapina Quetiapina		Risperidona	
Obradovic <i>et al.</i> (2007)	Haloperidol Risperidona Aripiprazol Olanzapina	Quetiapina		
Edwards <i>et al.</i> (2008)	Olanzapina Quetiapina Risperidona			Aripiprazol
Geitona <i>et al.</i> (2008)	Olanzapina Risperidona	Aripiprazol		Quetiapina
Furiak <i>et al.</i> (2009)	Olanzapina Risperidona	Quetiapina		Aripiprazol
Mould- Quevedo <i>et al.</i> (2009)		Risperidona Clozapina Olanzapina Haloperidol		
McIntyre <i>et al.</i> (2010)		Olanzapina Quetiapina	Risperidona	
O'Day <i>et al.</i> (2013)	Risperidona	Quetiapina Aripiprazol		Olanzapina

#### 4.2.2.4.1 Ziprasidona vs. Olanzapina

A ziprasidona e a olanzapina foram avaliadas concomitantemente em oito estudos incluídos. Em cinco estudos a olanzapina foi dominante com relação à ziprasidona (ROSENHECK *et al.*, 2006; OBRADOVIC *et al.*, 2007; EDWARDS *et al.*, 2008; GEITONA *et al.*, 2008; FURIAK, *et al.*, 2009). A ziprasidona foi considerada dominante em relação à olanzapina em dois estudos (MOULD-QUEVEDO *et al.*, 2009; MCINTYRE *et al.*, 2010). Em um estudo, a ziprasidona proporcionou custo menor e efetividade menor que a olanzapina com RCEIcalc de 6.271,51 US\$/hospitalização evitada (O'DAY *et al.*, 2013).

#### 4.2.2.4.2 Ziprasidona vs. Clozapina

Apenas um estudo incluído avaliou concomitantemente a ziprasidona e a clozapina, encontrando dominância da ziprasidona em relação à clozapina (MOULD-QUEVEDO *et al.*, 2009).

#### 4.2.2.4.3 Ziprasidona vs. Aripiprazol

A ziprasidona e o aripiprazol foram avaliados concomitantemente em cinco estudos. Em um estudo, o aripiprazol foi dominante em relação à ziprasidona (OBRADOVIC *et al.*, 2007). Em dois estudos a ziprasidona foi dominante sobre o aripiprazol (GEITONA *et al.*, 2008; O'DAY *et al.*, 2013). Em dois estudos, a ziprasidona proporcionou custo e efetividade menores com RCEIcalc de 75,00 US\$/dia estável (EDWARDS *et al.*, 2008) e 94.500,00 US\$/QALY (FURIAK *et al.*, 2009).

#### 4.2.2.5 Olanzapina

A olanzapina foi avaliada nos 24 estudos incluídos (Tabela 5).

Tabela 5 – Relação farmacoeconômica entre a olanzapina e outros medicamentos

Estudo	Dominado por	Dominante sobre	Custo maior e efetividade maior que	Custo menor e efetividade menor que
Rosenheck <i>et al.</i> (2006)		Risperidona Ziprasidona		Quetiapina
Tunis <i>et al.</i> (2006)		Risperidona		
Bounthavong & Okamoto (2007)	Risperidona	Haloperidol		
Obradovic <i>et al.</i> (2007)		Ziprasidona Quetiapina	Haloperidol Risperidona Aripiprazol	
Colombo <i>et al.</i> (2008)	Aripiprazol			
Cooper <i>et al.</i> (2008) <sup>1</sup>			Risperidona	
Cooper <i>et al.</i> (2008) <sup>2</sup>	Risperidona			
Edwards <i>et al.</i> (2008)		Aripiprazol Ziprasidona	Quetiapina Risperidona	
Geitona <i>et al.</i> (2008)		Risperidona Quetiapina Ziprasidona Aripiprazol		
Knapp <i>et al.</i> (2008)		Quetiapina	Risperidona Clozapina	
De Ridder & De Graeve (2009)				Risperidona
Furiak <i>et al.</i> (2009)		Risperidona Quetiapina Ziprasidona		

Aripiprazol			
Lindner <i>et al.</i> (2009)			Haloperidol Risperidona
Mould-Quevedo <i>et al.</i> (2009)	Ziprasidona Risperidona Clozapina	Haloperidol	
Yang <i>et al.</i> (2009)			Quetiapina
McIntyre <i>et al.</i> (2010)	Ziprasidona Quetiapina Risperidona		
Ascher-Svanum <i>et al.</i> (2011)		Aripiprazol	
Kim & Aas (2011)		Risperidona	
Lindström <i>et al.</i> (2011)	Risperidona	Aripiprazol	Haloperidol
Ascher-Svanum <i>et al.</i> (2012)		Aripiprazol	Risperidona
García-Ruiz <i>et al.</i> (2012)		Aripiprazol	Haloperidol Risperidona
Treur <i>et al.</i> (2012)	Aripiprazol		
O'Day <i>et al.</i> (2013)		Quetiapina Aripiprazol	Risperidona Ziprasidona
Zeidler <i>et al.</i> (2013)		Risperidona Haloperidol	Quetiapina
Ahn <i>et al.</i> (2015)	Risperidona		Clozapina

<sup>1</sup>Pacientes que foram internados nos 180 dias anteriores ao início do estudo.

<sup>2</sup>Pacientes que não foram internados nos 180 dias anteriores ao início do estudo.

#### 4.2.2.5.1 Olanzapina vs. Clozapina

Três estudos incluídos avaliaram concomitantemente a olanzapina e a clozapina. Em um estudo a clozapina foi dominante com relação à olanzapina (MOULD-QUEVEDO *et al.*, 2009), em um estudo a olanzapina proporcionou custos e efetividade maiores com RCEIrep de 775 £/QALY (KNAPP *et al.*, 2008) e em um estudo a olanzapina proporcionou custos e efetividade menores com RCEIcalc de 21.451,30 I\$/DALY revertidos (ANH *et al.*, 2015).

#### 4.2.2.5.2 Olanzapina vs. Aripiprazol

Onze estudos forneceram dados para a comparação da olanzapina ao aripiprazol. Em dois estudos, a olanzapina foi dominada pelo aripiprazol (COLOMBO *et al.*, 2008; TREUR *et al.*, 2012). Em oito estudos, a olanzapina foi dominante sobre

o aripiprazol (EDWARDS *et al.*, 2008; GEITONA *et al.*, 2008; FURIAK *et al.*, 2009; ASCHER-SVANUM *et al.*, 2011; LINDSTRÖM *et al.*, 2011; ASCHER-SVANUM *et al.*, 2012; GARCIA-RUIZ *et al.*, 2012; O'Day *et al.*, 2013). Em um estudo, a olanzapina proporcionou custos e efetividade maiores com RCEIrep de 3.951,72 €/remissão (OBRADOVIC *et al.*, 2007).

#### 4.2.2.6 Clozapina

Três estudos avaliaram a relação de custo-efetividade da clozapina e de outros medicamentos concorrentemente.

Tabela 6 – Relação farmacoeconômica entre a clozapina e outros medicamentos

Estudo	Dominado por	Dominante sobre	Custo maior e efetividade maior que	Custo menor e efetividade menor que
Knapp <i>et al.</i> (2008)		Quetiapina	Risperidona	Olanzapina
Mould-Quevedo <i>et al.</i> (2009)	Ziprasidona	Olanzapina Haloperidol	Risperidona	
Ahn <i>et al.</i> (2015)			Risperidona Olanzapina	

##### 4.2.2.6.1 Clozapina vs. Aripiprazol

A clozapina e o aripiprazol não foram avaliados concomitantemente em nenhum dos estudos incluídos.

#### 4.2.2.7 Aripiprazol

Entre os estudos incluídos, onze estudaram a relação de custo-efetividade do aripiprazol com outros antipsicóticos (Tabela 7)

Tabela 7 – Relação farmacoeconômica entre o aripiprazol e outros medicamentos

<b>Estudo</b>	<b>Dominado por</b>	<b>Dominante sobre</b>	<b>Custo maior e efetividade maior que</b>	<b>Custo menor e efetividade menor que</b>
Obradovic <i>et al.</i> (2007)		Ziprasidona Quetiapina	Haloperidol Risperidona	Olanzapina
Colombo <i>et al.</i> (2008)		Olanzapina		
Edwards <i>et al.</i> (2008)	Olanzapina Quetiapina Risperidona		Ziprasidona	
Geitona <i>et al.</i> (2008)	Olanzapina Risperidona Ziprasidona			Quetiapina
Furiak <i>et al.</i> (2009)	Olanzapina Risperidona	Quetiapina	Ziprasidona	
Ascher-Svanum <i>et al.</i> (2011)	Olanzapina			
Lindström <i>et al.</i> (2011)	Risperidona Olanzapina		Haloperidol	
Ascher-Svanum <i>et al.</i> (2012)	Olanzapina Risperidona			
García-Ruiz <i>et al.</i> (2012)	Olanzapina		Haloperidol Risperidona	
Treur <i>et al.</i> (2012)		Olanzapina		
O'Day <i>et al.</i> (2013)	Olanzapina Risperidona Ziprasidona Quetiapina			

#### **4.2.2.8 Clorpromazina**

Não foi incluído nenhum estudo que utilizou a clorpromazina como comparador.

#### **4.2.3 Síntese qualitativa**

A tendência observada na coleção de estudos mostra que risperidona, olanzapina e clozapina foram os fármacos incluídos na análise mais vezes considerados custo-efetivos frente às alternativas. Enquanto a olanzapina e a risperidona foram avaliadas em 24 e 20 estudos, respectivamente, a clozapina foi avaliada somente por três estudos incluídos (KNAPP *et al.*, 2008; MOULD-QUEVEDO *et al.*, 2009; ANH *et al.*, 2015). A clozapina só foi comparada à ziprasidona em um estudo. Este considerou a ziprasidona dominante sobre a

clozapina (MOULD-QUEVEDO *et al.*, 2009). Neste estudo, entretanto, a ziprasidona foi considerada dominante também sobre a risperidona, olanzapina e haloperidol, um cenário que não é condizente com o observado na maior parte das avaliações (ROSENHECK *et al.*, 2006; OBRADOVIC *et al.*, 2007; EDWARDS *et al.*, 2008; GEITONA *et al.*, 2008; FURIAK *et al.*, 2009; O'DAY *et al.*, 2013). O aripiprazol foi tão considerado custo-efetivo quanto a quetiapina e a ziprasidona e menos que a risperidona e a olanzapina. O haloperidol foi considerado comparável à ziprasidona e quetiapina (Apêndice B).

Alguns estudos com desenho prospectivo encontraram dificuldades em demonstrar diferença estatisticamente significativa entre as estratégias avaliadas, em relação a custos ou efetividade. Essa dificuldade parece estar relacionada com amostras pequenas e diferenças pequenas de desfechos entre os fármacos avaliados (ROSENHECK *et al.*, 2006; TUNIS *et al.*, 2006; DE RIDDER & DE GRAEVE, 2009). Estudos de coorte são importantes para a avaliação de efetividade, porém, nos estudos de coorte que avaliaram medicamentos para o tratamento de esquizofrenia, os fármacos reservados para estágios mais avançados da doença podem apresentar piores resultados em medidas de qualidade de vida. Isso pode ocorrer porque tais medicamentos são, geralmente, utilizados em pacientes refratários, que inicialmente já apresentam pior qualidade de vida e são mais difíceis de controlar com o uso de medicamentos. Em alguns algoritmos, a olanzapina já está sendo indicada para a terceira fase do tratamento devido, em parte, ao seu perfil metabólico desfavorável. Portanto, a avaliação da olanzapina em estudos de coorte pode ter sido enviesada (COLOMBO *et al.*, 2008; DE RIDDER & DE GRAEVE, 2009). Mesmo assim, um estudo de coorte encontrou vantagem em termos de custo-efetividade para a olanzapina em comparação com quetiapina e risperidona (KNAPP *et al.*, 2008). Dois outros estudos de coorte foram incluídos na análise. Um deles encontrou resultados favoráveis à risperidona e o outro favoreceu levemente à risperidona, porém esclareceu que não foi encontrada diferença estatisticamente significativa (COOPER *et al.*, 2008; DE RIDDER & DE GRAEVE, 2009). Os efeitos adversos metabólicos da olanzapina são largamente conhecidos e há evidências de que ocorrem mais comumente do que com outros medicamentos antipsicóticos (ROSENHECK *et al.*, 2003; MCQUADE *et al.*, 2004; BREIER *et al.*, 2005; LIEBERMAN *et al.*, 2005; CHIU *et al.*, 2006; FLEISCHHACKER *et al.*, 2009; KANE *et al.*, 2009; ALVAREZ *et al.*, 2012; OU *et al.*, 2013; ZHANG & LAN, 2014).

Quando o modelo desenvolvido depende largamente de efeitos metabólicos, a olanzapina tende a ficar em desvantagem com relação ao aripiprazol, à risperidona e à ziprasidona (COLOMBO *et al.*, 2008; MCINTYRE *et al.*, 2010).

A hospitalização e as recaídas foram os principais custos médicos diretos da esquizofrenia (GENDUSO & HALEY, 1997; JONES *et al.*, 2006; DALTIO *et al.*, 2007). Medicamentos que possibilitam a diminuição nos níveis de internação e recaída podem ter importante impacto nos custos associados à esquizofrenia (DALTIO *et al.*, 2007). A olanzapina é mais cara do que outras drogas como o haloperidol e a risperidona, porém a diminuição nos custos de internação pode compensar o preço do medicamento, tornando seu perfil de custo-efetividade favorável com relação a outros medicamentos (ROSENHECK *et al.*, 2006; BOUNTHAVONG & OKAMOTO, 2007; OBRADOVIC *et al.*, 2007; GEITONA *et al.*, 2008; FURIAK *et al.*, 2009; MCINTYRE *et al.*, 2010; ASCHER-SVANUM *et al.*, 2012; ZEIDLER *et al.*, 2013).

#### **4.2.4 Análise de sensibilidade**

Após a remoção das comparações que continham medicamentos patrocinados, risperidona, olanzapina e clozapina continuaram sendo as estratégias mais frequentemente consideradas custo-efetivas. A vantagem observada da ziprasidona sobre a clozapina desapareceu e seu perfil de custo efetividade foi considerado comparável com o aripiprazol e a quetiapina, como anteriormente. O aripiprazol foi, novamente, menos vezes considerado custo-efetivo que a olanzapina e a risperidona e comparável com a quetiapina e a ziprasidona (Apêndice C). A análise apenas de estudos com um componente de custo-utilidade mostrou aproximadamente os mesmos resultados das análises anteriores, com uma perda de sensibilidade relacionada com a exclusão de onze estudos. Risperidona, olanzapina e clozapina foram mais comumente consideradas custo-efetivas que aripiprazol, quetiapina, ziprasidona e haloperidol (Apêndice D).

#### **4.2.5 Avaliação da qualidade metodológica**

Os artigos incluídos reportaram, de uma maneira razoavelmente clara, a questão sendo abordada em cada estudo. Os objetivos descritos permitiram tirar

conclusões sobre o que seria avaliado na análise. Alguns estudos não apresentaram os medicamentos comparados e a perspectiva adotada nos objetivos, mas esses aspectos foram reportados em outros pontos do artigo. Apenas um estudo reportou dados de uma estratégia de não tratar (ANH *et al.*, 2015), mas isso foi feito com o intuito de demonstrar a economia de recursos possível com os tratamentos avaliados. Todos os outros estudos apresentaram dados de comparações entre estratégias farmacológicas ativas.

A maior parte dos artigos faz apenas uma pequena introdução sobre os medicamentos a serem avaliados. Isso se dá parcialmente pelo fato de o tamanho do texto ser limitado pelas revistas. De qualquer forma, para ser capaz de avaliar os desfechos de custo ou efetividade incluídos na análise, o leitor deve ter conhecimento prévio sobre os medicamentos e a doença. Três análises baseadas em ensaios clínicos randomizados (ROSENHECK *et al.*, 2006; TUNIS *et al.*, 2006; ASCHER-SVANUM *et al.*, 2011) e três coortes (COOPER *et al.*, 2008; KNAPP *et al.*, 2008; DE RIDDER & DE GRAEVE *et al.*, 2009) foram incluídas na análise final. As coortes têm a desvantagem de prejudicar a análise de medicamentos que são provavelmente eficazes em pacientes refratários e normalmente ficam guardados para estágios mais avançados da doença. Esse efeito não acontece em ensaios clínicos randomizados. Porém, ensaios clínicos randomizados são mais voltados a uma avaliação de eficácia do que de efetividade, prejudicando uma análise de mundo real. Existem ainda os ensaios clínicos pragmáticos que flexibilizam os critérios de inclusão e se propõem a fazer uma avaliação mais próxima da realidade (LIEBERMAN *et al.*, 2005; JONES *et al.*, 2006; ROSENHECK *et al.*, 2006; KANH *et al.*, 2008). Os outros 18 artigos reportaram dados de modelagem farmacoeconômica. Os modelos *per se* já são apenas uma aproximação da realidade com o intuito de captar os elementos essenciais de uma avaliação, quantificá-los e valorá-los. Os modelos só são tão bons quanto as informações utilizadas para gerá-los. A maioria dos estudos de modelagem reportou a fonte dos dados, mas não a razão da escolha. A maior parte dessas fontes são estudos específicos, de coorte ou ensaios clínicos, e não revisões sistemáticas, para avaliação da efetividade. Para avaliação dos custos, foram reportados dados de bases de dados locais e de coleções de dados isolados.

Os estudos que tinham horizontes temporais superiores a um ano reportaram a taxa de desconto aplicada. Os valores variaram de 3 a 5%. Oito estudos aplicaram

taxa de desconto de 3% (COLOMBO *et al.*, 2008; DE RIDDER & DE GRAEVE, 2009; LINDNER *et al.*, 2009; YANG *et al.*, 2009; TREUR *et al.*, 2012; O'DAY *et al.*, 2013; ZEIDLER *et al.*, 2013; ANH *et al.*, 2015), um estudo aplicou taxa de desconto de 4% (KIM & AAS, 2011) e dois estudos aplicaram taxa de desconto de 5% (MCINTYRE *et al.*, 2010; LINDSTRÖM *et al.*, 2011). Nove estudos de modelagem incluídos extrapolaram largamente o horizonte temporal dos estudos utilizados para medir eficácia ou efetividade (COLOMBO *et al.*, 2008; LINDNER *et al.*, 2009; MCINTYRE *et al.*, 2010; KIM & AAS, 2011; LINDSTRÖM *et al.*, 2011; TREUR *et al.*, 2012; O'DAY *et al.*, 2013; ZEIDLER *et al.*, 2013; ANH *et al.*, 2015). Não existe evidência robusta de que a extrapolação de dados de efetividade em esquizofrenia reflete a efetividade em longo prazo do uso dos medicamentos ou o impacto gerado em um cenário de mundo real (GARCIA-RUIZ *et al.*, 2012). A maior parte dos estudos incluiu uma análise de sensibilidade determinística e/ou probabilística para testar a robustez dos achados, mas não fizeram uma análise crítica abrangente considerando essa avaliação. Muitos estudos reportaram diferenças pequenas de efetividade e custos, porém não concluíram dúvida sobre a validade do resultado e deram respostas diretas para cenários complexos.

### **4.3 Discussão**

A análise do *pool* de artigos demonstra uma tendência de custo-efetividade favorecendo clozapina, olanzapina e risperidona. A análise de sensibilidade indica que os resultados são robustos. Poderia ser argumentado que o financiamento do estudo está relacionado com os resultados, já que a maior parte dos estudos foi financiada pelas empresas produtoras da olanzapina (Eli Lilly) e risperidona (Janssen-Cilag). Porém, depois da exclusão das comparações que continham medicamentos dos financiadores dos estudos, os resultados continuaram semelhantes, indicando que essa não é a razão para a tendência observada. Risperidona, olanzapina e clozapina também demonstraram melhor perfil na análise de estudos de custo-utilidade. Não se pode, entretanto, concluir que o desfecho utilizado não está relacionado com os resultados encontrados. Metade dos estudos (12) não excederam um ano de horizonte temporal, onze estudos reportaram taxas de desconto dentro do intervalo normalmente recomendado, variando entre 3 e 5%.

A maior parte destes aplicou taxa de desconto de 3% (oito estudos). Dessa forma, as taxas de desconto não variaram largamente entre os estudos incluídos.

Dos 24 estudos incluídos, 18 foram financiados por indústrias farmacêuticas. Entre os estudos financiados pelas indústrias, 16 (89%) reportaram resultados que favorecem os medicamentos produzidos pela companhia que financiou o estudo, em acordo com o reportado por Heres e colaboradores (2006). Um dos estudos financiados pela Eli Lilly não demonstrou diferença entre a olanzapina e a risperidona (DE RIDDER & DE GRAEVE, 2009) e um estudo financiado pela Pfizer mostrou resultados que favorecem a risperidona em vez da ziprasidona (MCINTYRE *et al.*, 2010). Alguns autores expressaram preocupação de que o financiamento sistemático de estudos por indústrias farmacêuticas gere viés nas análises, favorecendo as novas drogas das indústrias (LEXCHIN *et al.*, 2003; BERO *et al.*, 2007; SISMONDO, 2008). Seis estudos de custo-efetividade não financiados foram incluídos na análise: dois favoreceram antipsicóticos de primeira geração (ROSENHECK *et al.*, 2006; LINDNER *et al.*, 2009) e quatro favoreceram antipsicóticos de segunda geração (BOUNTHAVONG & OKAMOTO, 2007; OBRADOVIC *et al.*, 2007; KIM & AAS, 2011; ANH *et al.*, 2015). Entre os estudos que favoreceram os antipsicóticos de segunda geração, dois reportaram dados que favorecem à risperidona (BOUNTHAVONG & OKAMOTO, 2007; ANH *et al.*, 2015) e dois favoreceram à olanzapina (OBRADOVIC *et al.*, 2007; KIM & AAS, 2011). Este estudo não confirmou o efeito prejudicial do financiamento privado nas evidências, mas o perfil de custo-efetividade dos medicamentos de primeira geração pode ser prejudicado pela falta de interesse do mercado em prover evidências de que estes são mais custo-efetivos do que os antipsicóticos de segunda geração.

Em uma metanálise de ensaios clínicos randomizados avaliando formulações orais de antipsicóticos de primeira e segunda geração, Leucht e colaboradores (2009) reportaram que os fármacos são muito diferentes em termos de eficácia e segurança e que alguns deles (incluindo olanzapina, clozapina e risperidona) são mais eficazes que antipsicóticos de primeira geração em uma análise que exclui estudos *open-label*. Associado à evidência de que o custo dos medicamentos é pequeno em relação aos custos da esquizofrenia (GENDUSO & HALEY, 1997; JONES *et al.*, 2006), esse achado indica que possa haver um melhor perfil de custo-efetividade entre alguns medicamentos de segunda geração, em relação a medicamentos de primeira geração. Estudos pragmáticos tomados em conjunto não

apresentam evidência clara de que os antipsicóticos de segunda geração são superiores aos medicamentos de primeira geração em termos de custo-efetividade (ROSENHECK *et al.*, 2003; JONES *et al.*, 2006; ROSENHECK *et al.*, 2006). Hanrahan e colaboradores (2006), em uma revisão de estudos farmacoeconômicos prospectivos, relataram que o design do estudo está associado ao resultado encontrado. Eles observaram que estudos de eficácia demonstram vantagem para antipsicóticos de segunda geração e que estudos de efetividade não. Apenas três estudos incluídos em nossa avaliação eram análises de custo-efetividade prospectivas que compararam antipsicóticos de primeira e segunda geração. Esses estudos não demonstram a tendência reportada por Hanrahan e colaboradores (2006): um estudo baseado em ensaio clínico pragmático reportou dados que favorecem à perfenazina (ROSENHECK *et al.*, 2006) sobre os medicamentos de segunda geração, um estudo baseado em ensaio clínico randomizado favoreceu à olanzapina (TUNIS *et al.*, 2006) e um estudo baseado em coorte favoreceu também à olanzapina (KNAPP *et al.*, 2008). Pode ser argumentado que a escolha de desfecho nesses estudos pode favorecer uma classe de antipsicóticos ou outra. Ensaio clínico pragmático importantes que avaliaram antipsicóticos de primeira e segunda geração apresentam diferentes resultados dependendo do desfecho avaliado (ROSENHECK *et al.*, 2003; LIEBERMAN *et al.*, 2005; JONES *et al.*, 2006; KAHN *et al.*, 2008).

Polsky e colaboradores (2006) conduziram uma revisão de oito análises de custo-efetividade baseadas em ensaios clínicos randomizados. A maior parte dos estudos (75%) sugere que os medicamentos de segunda geração são custo-efetivos em relação aos medicamentos de primeira geração. Eles avaliaram os métodos aplicados para construir as análises de custo-efetividade para discutir a validade dos resultados e concluir que, mesmo que os resultados apontem em direção à melhor razão custo-efetividade dos medicamentos de segunda geração, os problemas metodológicos encontrados impedem uma conclusão clara de que os SGA são custo-efetivos em relação aos FGA. Este trabalho encontrou alguns problemas metodológicos que poderiam influenciar os resultados das avaliações, relacionados principalmente à fonte dos dados e às conclusões tiradas de diferenças muito pequenas entre custos e efeitos dos medicamentos. De qualquer forma, foi feita a análise separadamente de estudos baseados em ensaios clínicos randomizados, coortes e modelagem e estudos financiados pela indústria ou não e observou-se que

a avaliação desses subgrupos de estudos não apresentaram resultados muito diferentes.

Os dados de RCEIcalc apresentados não pretendem ser tão precisos quanto os dados reportados pelos autores dos estudos. Eles somente foram calculados para permitir a comparação de todos os fármacos incluídos em um estudo, não apenas aqueles com dados apresentados, e prover uma tendência de custo-efetividade. Os dados de RCEIcalc comparados com os dados apresentados pelos autores não apresentaram grandes variações. Os modelos de custo-efetividade dependem fortemente da qualidade dos dados que são usados para construí-los e pela percepção do pesquisador sobre os elementos essenciais de uma realidade. A análise dos pressupostos adotados é importante para a validade interna e externa de uma análise farmacoeconômica e representa uma possível causa de viés, beneficiando um fármaco em relação ao outro. Avaliações econômicas dependem fortemente do sistema de saúde e características demográficas, sociais e culturais da localidade (BRANDÃO *et al.*, 2012). A diversidade de confundidores observados na análise de medicamentos antipsicóticos é uma limitação importante para o alcance de um resultado confiável em estudos observacionais, ensaios clínicos randomizados, avaliações econômicas e também em revisões sistemáticas. Especialmente em revisões sistemáticas de avaliações econômicas, a multiplicidade de meios para calcular efetividade torna comparações interestudos complicadas. Mesmo os resultados medidos em QALY são diferentes, dependendo de como as utilidades foram calculadas (DRUMMOND *et al.*, 2005). Dessa forma, somente descrevemos os resultados dos estudos como uma estimativa da tendência de custo-efetividade entre os medicamentos, não realizando comparações diretas entre os medicamentos ou calculando alguma forma de resultado agregado. Ainda assim, análises farmacoeconômicas de outros países podem fornecer boas evidências a serem avaliadas em um momento inicial da tomada de decisão.

Conclui-se, à luz da evidência incluída, que existe diferença no perfil de custo-efetividade entre fármacos específicos. Risperidona, olanzapina e clozapina parecem ser os medicamentos mais comumente considerados custo-efetivos para tratar a esquizofrenia dentre os fármacos avaliados. Os resultados foram robustos em relação às fontes de financiamento. Haloperidol, quetiapina, ziprasidona e aripiprazol não apresentaram perfil de custo-efetividade favorável em relação aos medicamentos supracitados. Uma análise que avalie medicamentos de primeira e

segunda geração na forma de grupos pode ser enviesada pelos diferentes perfis de fármacos específicos, não considerando a heterogeneidade intraclasses.

## **5 CUSTO-EFETIVIDADE DE ANTIPSICÓTICOS DE SEGUNDA GERAÇÃO PARA O TRATAMENTO DA ESQUIZOFRENIA NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE**

### **5.1 Métodos**

#### **5.1.1 Definição da decisão a ser tomada**

Este estudo foi desenvolvido para avaliar a relação de custo-efetividade entre os antipsicóticos atípicos risperidona, olanzapina, quetiapina e ziprasidona no Sistema Único de Saúde, através de um modelo de Markov, construído em TreeAge Pro<sup>®</sup> 2009, com base na prática clínica, em dados da literatura disponível e bases de dados governamentais. A clozapina não foi avaliada por ser considerada como opção para o tratamento de pacientes refratários e guardada como última escolha terapêutica (MCEVOY *et al.*, 2006; WEINBERGER & HARRISON, 2011; BRASIL, 2013a; NICE, 2014). A avaliação adotou a perspectiva do SUS, conforme orientação do Ministério da Saúde (BRASIL, 2009). Foram avaliados os custos médicos diretos, sendo excluídos da análise custos não-médicos diretos, custos indiretos e custos intangíveis.

#### **5.1.2 Horizonte Temporal**

Para avaliação de custo-efetividade dos medicamentos, foi construído um modelo de Markov, a partir da projeção de uma coorte hipotética, com horizonte temporal de 18 meses, em ciclos de Markov de três meses. Não existem evidências robustas que confirmem que a extrapolação de dados de efetividade reflete a efetividade de longo prazo dos antipsicóticos e seu impacto no curso da esquizofrenia na vida real (GARCÍA-RUIZ *et al.*, 2012). Esse horizonte temporal foi escolhido para se adequar ao tempo de acompanhamento dos pacientes do estudo

pragmático *Clinical Antipsychotics Trials of Intervention Effectiveness* (CATIE), que foi utilizado como base para os dados de efetividade (LIEBERMAN *et al.*, 2005; MCEVOY *et al.*, 2006; STROUP *et al.*, 2006; STROUP *et al.*, 2007).

O CATIE foi um estudo pragmático de 18 meses, multicêntrico e randomizado, financiado pelo *National Institute of Mental Health* dos Estados Unidos da América (EUA). Nesse estudo, os pacientes foram inicialmente randomizados para grupos de tratamento em uso de perfenazina, risperidona, quetiapina, ziprasidona e olanzapina, constituindo a fase 1. O principal desfecho avaliado foi a descontinuação do tratamento, mas também foram avaliadas hospitalizações, ocorrência de efeitos adversos e pontuação em escalas de avaliação. Para garantir o cegamento, foram utilizadas cápsulas iguais de todos os medicamentos (LIEBERMAN *et al.*, 2005; MCEVOY *et al.*, 2006; STROUP *et al.*, 2006; STROUP *et al.*, 2007). O CATIE já foi utilizado como fonte de dados para outros estudos de avaliação econômica (ROSENHECK *et al.*, 2006; DAVIES, 2007; OBRADOVIC *et al.*, 2007; FURIAK *et al.*, 2009; MCINTYRE *et al.*, 2010; O'DAY *et al.*, 2013; PARK & KUNTZ, 2014).

### **5.1.3 Premissas do modelo**

No modelo, os pacientes iniciam o tratamento com um dos medicamentos avaliados. Posteriormente, podem morrer, continuar ou descontinuar o tratamento. Quando o paciente descontinua o medicamento, na prática, este paciente seria conduzido a outra opção terapêutica. Por esse motivo, a descontinuação foi considerada como um estado absorvente e não foram computados custos ou benefícios para não prejudicar a análise do medicamento de interesse com dados de outros medicamentos. Não seria realístico considerar que os pacientes, depois da primeira descontinuação, ficariam sem utilizar nenhum medicamento. As taxas de descontinuação foram obtidas do estudo de Lieberman e colaboradores (2005). O tempo até a descontinuação foi incluído no modelo, juntamente com o percentual de pacientes que descontinuaram o tratamento medicamentoso de forma que a probabilidade de descontinuação varia com o estágio de Markov. O modelo considera que o paciente que continua em uso do antipsicótico teve o tratamento efetivo naquele período e recebe um ponto de efetividade de transição por cada mês em uso do medicamento. O paciente que descontinuou o tratamento no período não

teve o tratamento efetivo e recebe zero de pontuação de efetividade de transição. Para correção de metade do ciclo (do inglês, *Half-Cycle Correction*) 1,5 pontos de efetividade foram computados no final dos estados de absorção “Descontinuação” e “Morte” (Figura 2).

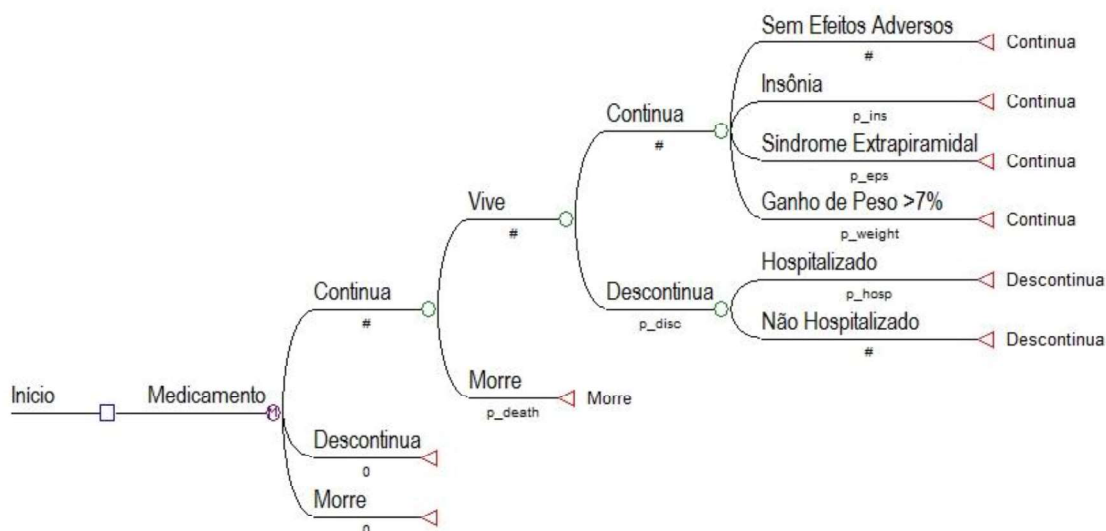


Figura 2 – Representação esquemática do modelo de Markov (*Markov Cycle Tree*)

O modelo foi analisado através de uma Simulação de Monte Carlo de Primeira Ordem, com simulação de 1000 coortes repetidas 1000 vezes para reportar a média. As variáveis sujeitas à variabilidade foram substituídas por distribuições uniformes, considerando valor mínimo e máximo, e ajustadas para selecionar a amostra em módulo *Once per Trial (individual variability in microsimulation)* (TREEAGE, 2009).

A mortalidade diferencial entre os antipsicóticos foi calculada a partir da Taxa de Mortalidade da população brasileira, apontada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), o SMR (razão de mortalidade padronizada, do inglês *Standardized Mortality Ratio*) médio dos pacientes com esquizofrenia de 2,6 (MCGRAPH *et al.*, 2008) e o *Hazard Ratio* entre os antipsicóticos (TIIHONEN *et al.*, 2009). Essa adaptação parte do pressuposto que os medicamentos podem influenciar como fator de proteção ou de risco a mortalidade dos pacientes com esquizofrenia. A probabilidade de hospitalização foi estimada a partir de Lieberman e colaboradores (2005) para os diferentes antipsicóticos, considerada igual em todos os estágios de Markov e ajustadas apenas para os pacientes que descontinuaram o

tratamento, que não tiveram tratamento efetivo no período (Tabela 8). A probabilidade de ocorrência dos efeitos adversos foi estimada a partir do estudo de Lieberman e colaboradores (2005).

Tabela 8 – Probabilidades para construção do modelo de Markov por ciclo

Probabilidade de morte por ciclo				
Medicamento	Valor	Intervalo		Referência
Risperidona	0,005601	0,004681	0,006724	IBGE; McGraph (2008); Tiihonen (2009)
Quetiapina	0,006122	0,004761	0,007892	IBGE; McGraph (2008); Tiihonen (2009)
Ziprasidona	0,006483	0,005561	0,007529	IBGE; McGraph (2008); Tiihonen (2009)
Olanzapina	0,003883	0,003206	0,004641	IBGE; McGraph (2008); Tiihonen (2009)
Probabilidade de hospitalização por ciclo				
Medicamento	Valor	Intervalo		Referência
Risperidona	0,203804	0,183424	0,224185	Lieberman <i>et al.</i> (2005)
Quetiapina	0,245098	0,220588	0,269608	Lieberman <i>et al.</i> (2005)
Ziprasidona	0,226700	0,20403	0,24937	Lieberman <i>et al.</i> (2005)
Olanzapina	0,172684	0,155416	0,189953	Lieberman <i>et al.</i> (2005)
Probabilidade de ocorrência de ganho de peso >7%				
Medicamento	Valor	Intervalo		Referência
Risperidona	0,14	0,126	0,154	Lieberman <i>et al.</i> (2005)
Quetiapina	0,16	0,144	0,176	Lieberman <i>et al.</i> (2005)
Ziprasidona	0,07	0,063	0,077	Lieberman <i>et al.</i> (2005)
Olanzapina	0,30	0,27	0,33	Lieberman <i>et al.</i> (2005)
Probabilidade de ocorrência de insônia				
Medicamento	Valor	Intervalo		Referência
Risperidona	0,24	0,216	0,264	Lieberman <i>et al.</i> (2005)
Quetiapina	0,18	0,162	0,198	Lieberman <i>et al.</i> (2005)
Ziprasidona	0,30	0,27	0,33	Lieberman <i>et al.</i> (2005)
Olanzapina	0,16	0,144	0,176	Lieberman <i>et al.</i> (2005)
Probabilidade de ocorrência de Síndrome Extrapiramidal				
Medicamento	Valor	Intervalo		Referência
Risperidona	0,31	0,279	0,341	Lieberman <i>et al.</i> (2005)
Quetiapina	0,22	0,198	0,242	Lieberman <i>et al.</i> (2005)
Ziprasidona	0,27	0,243	0,297	Lieberman <i>et al.</i> (2005)
Olanzapina	0,27	0,243	0,297	Lieberman <i>et al.</i> (2005)

A insônia em pacientes com esquizofrenia é tratada através da associação com outros antipsicóticos como clorpromazina ou levomepromazina, troca de antipsicótico atípico por um com maior poder sedativo como a quetiapina, uso de benzodiazepínicos, anticolinérgicos como a prometazina ou, em alguns casos, antidepressivos como a amitriptilina. O modelo adotado, assim como os estudos que o compõem, considera a monoterapia, desaconselhando a associação de

antipsicóticos. O tratamento por descontinuação do medicamento não tem custo direto envolvido e foi modelado dentro do estado de saúde “Descontinuação”. A utilização de antidepressivos é mais útil em pacientes com quadros depressivos. Portanto, para incluir os custos do tratamento de insônia no sistema de saúde consideramos que metade dos pacientes com insônia utilizam prometazina e metade utiliza clonazepam. O custo do tratamento da síndrome extrapiramidal em pacientes que não descontinuaram o medicamento foi calculado a partir do tratamento utilizado, um comprimido de biperideno de 2 mg ao dia.

O custo do tratamento da hiperprolactinemia em pacientes que não descontinuaram o tratamento pode ser deduzido a partir do uso de bromocriptina 5 mg/dia, no entanto, o principal tratamento utilizado para pacientes que utilizam antipsicóticos e apresentam hiperprolactinemia é a descontinuação do tratamento. Dessa forma, o custo do tratamento de hiperprolactinemia não foi incluído no modelo no grupo de continuação do tratamento. Sedação ou sonolência não foram acrescentadas ao modelo por nem sempre serem efeitos indesejáveis do tratamento antipsicótico. Lieberman e colaboradores (2005) não encontraram diferença significativa entre os medicamentos avaliados em seu estudo com relação às tentativas de suicídio e ideação suicida. Não foi observada diferença entre os grupos avaliados no intervalo QTc. A agranulocitose ocorre principalmente com a clozapina, levando à descontinuação do medicamento, mas esta não foi incluída nas análises. O custo dos exames laboratoriais anuais obrigatórios para a dispensação de antipsicóticos de segunda geração pelo CEAF, assim como o custo de dispensação dos medicamentos, é igual para todos os medicamentos e não foi incluído na análise.

#### **5.1.4 Análise de custos**

A análise de custos compreende três processos relacionados: a identificação dos custos a serem incluídos no modelo; a quantificação dos custos identificados; e a valoração dos custos quantificados. Os custos identificados para inclusão no modelo foram: os antipsicóticos utilizados, o tratamento hospitalar e o tratamento dos efeitos adversos. A quantidade de cada serviço ou produto utilizado foi retirada da literatura ou estimada com base na prática clínica (Tabela 9). O custo do tratamento ambulatorial e os custos de dispensação dos medicamentos no

componente especializado foram considerados iguais para todos os medicamentos e, portanto, desconsiderados na análise.

O valor de compra dos medicamentos foi retirado do portal do Ministério da Saúde através da ferramenta Banco de Preços em Saúde (BPS). O BPS é uma ferramenta do Ministério da Saúde que registra as compras de medicamentos e produtos para a saúde a partir de informações obtidas de instituições públicas e privadas cadastradas (BRASIL, 2013c). O custo trimestral dos medicamentos foi calculado a partir da dose média utilizada na literatura (TOLLEFSON *et al.*, 2001; BREIER *et al.*, 2005; LIEBERMAN *et al.*, 2005; SIROTA *et al.*, 2006; STROUP *et al.*, 2006; MCEVOY *et al.*, 2006; RIEDEL *et al.*, 2007; STROUP *et al.*, 2007; SACCHETTI *et al.*, 2008; NEWCOMER *et al.*, 2009; LI *et al.*, 2012; OU *et al.*, 2013; SHAFTI *et al.*, 2014). Para não prejudicar a análise dos custos com valores de compras muito altos ou muito baixos, foi utilizada a amplitude interquartil dos valores pagos pelos medicamentos, no ano de 2014, para gerar uma distribuição uniforme que representa a variabilidade nos custos dos medicamentos. Dessa forma, retirou-se da análise os valores mais baixos e mais altos pagos pelos medicamentos. O custo médio da hospitalização foi considerado igual para todos os medicamentos e derivado de Daltio e colaboradores (2011).

O custo do tratamento de pacientes com aumento de peso foi estimado a partir dos custos do tratamento de pacientes com obesidade no Brasil, estudado por Oliveira (2014). O custo estimado do tratamento de pacientes obesos foi de 21,00 R\$(2014)/paciente e para os pacientes com obesidade mórbida foi de 89,99 R\$(2014)/paciente, de acordo com os dados de custos totais e prevalência apresentados. O valor de R\$ 21,00 foi adicionado como custo do tratamento de pacientes com aumento maior do que 7% do peso corporal.

Todos os dados foram ajustados para valores em real (2014).

Tabela 9 – Intervalos de custos utilizados nas distribuições do modelo para estimar o custo do tratamento da esquizofrenia (R\$)

Tipo de Custo		Intervalo		Referência
Medicamento	Risperidona 4 mg/dia	\$25.20	\$46.26	BPS; Lieberman <i>et al.</i> (2005); Stroup <i>et al.</i> , 2006; Stroup <i>et al.</i> (2007); McEvoy <i>et al.</i> (2006). BPS; Lieberman <i>et al.</i> (2005); Stroup <i>et al.</i> (2006); Stroup <i>et al.</i> (2007); McEvoy <i>et al.</i> (2006);
	Quetiapina 600 mg/dia	\$245.70	\$245.70	Newcomer <i>et al.</i> (2009); Sirota <i>et al.</i> (2006); Sacchetti <i>et al.</i> (2008); Riedel <i>et al.</i> (2007). BPS; Lieberman <i>et al.</i> (2005); Stroup <i>et al.</i> (2006);
	Ziprasidona 120 mg/dia	\$1,115.10	\$1,162.58	Li <i>et al.</i> (2012); Ou <i>et al.</i> (2013); Breier <i>et al.</i> (2005). BPS; Lieberman <i>et al.</i> (2005); Stroup <i>et al.</i> (2006);
	Olanzapina 20 mg/dia	\$60.30	\$283.50	Stroup <i>et al.</i> (2007); McEvoy <i>et al.</i> (2006); Li <i>et al.</i> (2012); Ou <i>et al.</i> (2013); Tollefson <i>et al.</i> (2001); Shafti <i>et al.</i> (2014).
Tratamento hospitalar		\$12,025.13	\$14,697.38	Daltio <i>et al.</i> (2011) ajustado para R\$ 2014
Efeitos adversos	Ganho de peso	\$18.90	\$23.10	Oliveira (2014)
	Efeitos extrapiramidais	\$14.40	\$19.53	BPS
	Insônia	\$9.63	\$15.46	BPS

### 5.1.5 Análise da efetividade

A cessação ou alteração do tratamento farmacológico são ocorrências recorrentes e constituem problemas graves no tratamento da esquizofrenia. O desfecho de efetividade escolhido foi a descontinuação do tratamento por qualquer causa, em concordância com o desfecho principal utilizado no CATIE. A descontinuação do tratamento permite a integração do julgamento dos pacientes e médicos quanto à eficácia do tratamento, segurança e tolerabilidade em uma medida única, global, de efetividade, que reflete os benefícios terapêuticos em relação aos efeitos indesejáveis do tratamento (LIEBERMAN *et al.*, 2005). A efetividade foi estimada através de ensaios clínicos em vez de estudos observacionais porque, na esquizofrenia, os tratamentos são divididos por fases que dependem da resposta dos pacientes. Alguns dos medicamentos podem ser mais utilizados em fases mais tardias, como olanzapina e clozapina, e outros medicamentos, como o haloperidol e a clorpromazina, em fases iniciais. Dessa forma, o perfil dos pacientes que utilizam medicamentos específicos pode variar, prejudicando a análise de alguns medicamentos em relação a outros em um estudo observacional. Esse efeito é eliminado com a randomização.

O tempo de descontinuação foi estimado no CATIE por meio de análise de sobrevivida utilizando-se o método de Kaplan-Meier. Esses dados foram utilizados para determinar o percentual de descontinuação em cada ciclo de Markov. O tempo

até a descontinuação do tratamento variou entre os medicamentos avaliados. Segundo Lieberman e colaboradores (2005), a olanzapina teve maior tempo até descontinuação em relação à risperidona (mediana=9,2 meses vs. 4,8 meses; HR=0,75; valor-p=0,002), quetiapina (mediana=9,2 meses vs. 4,6 meses; HR=0,63; valor-p<0,001) e ziprasidona (mediana=9,2 meses vs. 3,5 meses; HR=0,76; valor-p=0,028). Os dados de descontinuação por trimestre foram retirados da curva de Kaplan-Meier apresentada por Lieberman e colaboradores (2005) com o auxílio do software Digitizelt® (Figura 3).

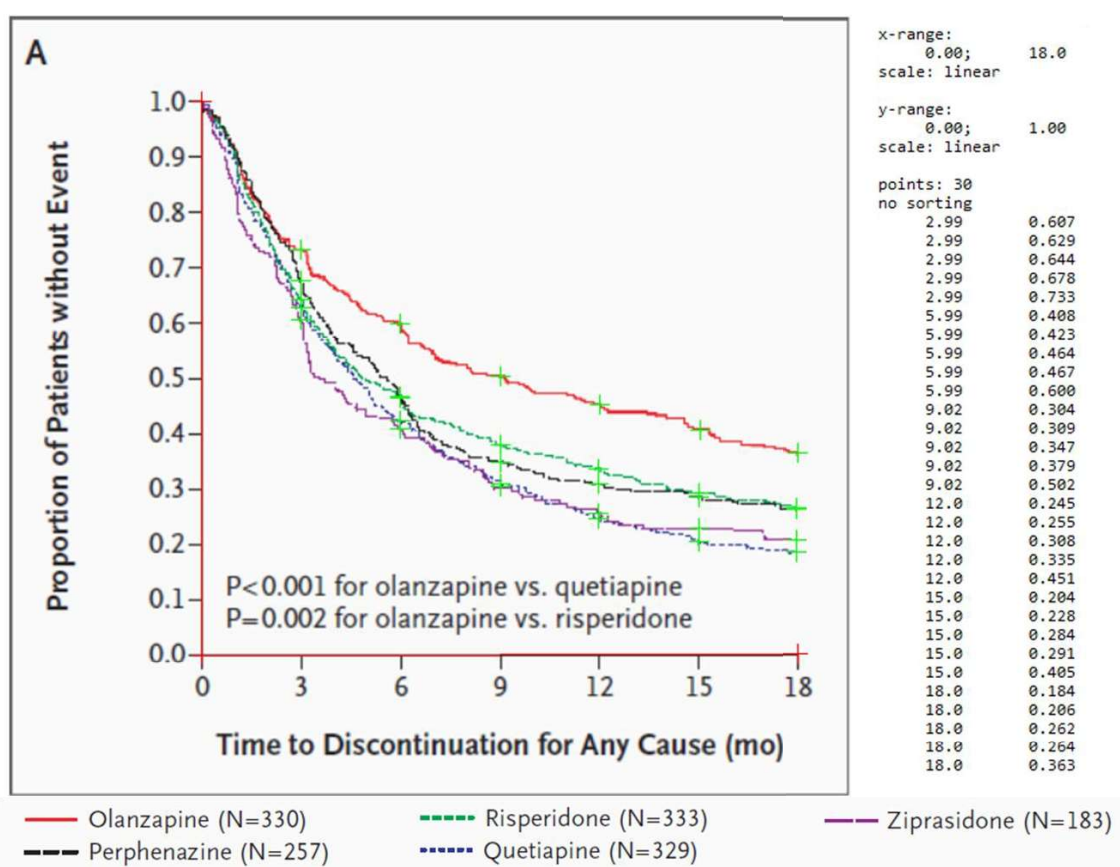


Figura 3 – Curva de Kaplan-Meier para a descontinuação dos medicamentos antipsicóticos avaliados pelo CATIE na fase 1. Fonte: Lieberman *et al.* (2005) modificado

### 5.1.6 Taxa de Desconto

Foi adotada uma taxa de desconto de 5%, com análise de sensibilidade variando de 0 a 10%, de acordo com orientação das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde (BRASIL, 2009).

### 5.1.7 Análise de sensibilidade

Conforme afirma Revicki (1997), “a análise de sensibilidade é uma importante ferramenta para testar a robustez do modelo proposto”. Foi realizada análise de sensibilidade determinística univariada nos parâmetros: custos de internação, taxa de desconto e custo dos efeitos adversos. Adicionalmente, foi realizada uma análise de sensibilidade probabilística (Simulação de Monte Carlo de Segunda Ordem), substituindo as variáveis de interesse por distribuições, considerando um valor mínimo e máximo de uma distribuição uniforme, e ajustadas para selecionar a amostra em módulo *default (once per EV or set of trials)*, utilizado para representar incerteza nos parâmetros utilizados (TREEAGE, 2009). A incerteza nas probabilidades e custos de hospitalização, ganho de peso, insônia e síndrome extrapiramidal foram avaliadas a partir variação de  $\pm 10\%$  na estimativa pontual. A incerteza na probabilidade de morte foi avaliada por meio do intervalo de confiança apresentado para o HR por Tiihonen (2009).

## 5.2 Resultados

A análise de custo do tratamento com esquizofrenia reportou valor menor para a olanzapina, seguida da risperidona, ziprasidona e quetiapina. A análise de efetividade reportou valores maiores para a olanzapina, seguida pela risperidona. A ziprasidona e a quetiapina retornaram valores equivalentes de efetividade (Tabela 10). A análise de RCEI indica que a olanzapina dominou todas as estratégias de tratamento. A risperidona foi dominada pela olanzapina, mas também dominou as outras estratégias terapêuticas avaliadas. A ziprasidona apresentou custo menor e efetividade igual à quetiapina, sendo também considerada dominante em relação a esta.

Tabela 10 – Relatório da relação de custo-efetividade entre olanzapina, risperidona, ziprasidona e quetiapina no SUS, 2014

Estratégia	Custo	Custo Incremental	Efetividade	Efetividade Incremental	C/E	RCEI
Olanzapina	\$2,102.80		9.8		\$214.06	
Risperidona	\$2,113.70	\$10.80	8	-1.8	\$264.01	Dominado
Ziprasidona	\$3,072.70	\$969.90	7	-2.8	\$437.53	Dominado
Quetiapina	\$3,330.80	\$1,228.00	7	-2.8	\$474.05	Dominado

A análise do gráfico de dispersão mostra uma separação completa entre risperidona, olanzapina devido a diferença notável de efetividade. Há uma superposição de valores de custo, demonstrando que em uma parte dos ensaios, a olanzapina não foi considerada dominante sobre a risperidona, sendo a decisão sobre custo-efetividade dependente da disposição a pagar por mês de tratamento efetivo. A ziprasidona e quetiapina encontram-se também isoladas da risperidona e olanzapina, mas não entre si. Observa-se superposição de custos e efetividade entre ziprasidona e quetiapina, mostrando que a relação de custo-efetividade entre as alternativas variou entre os ensaios realizados (Gráfico 1).

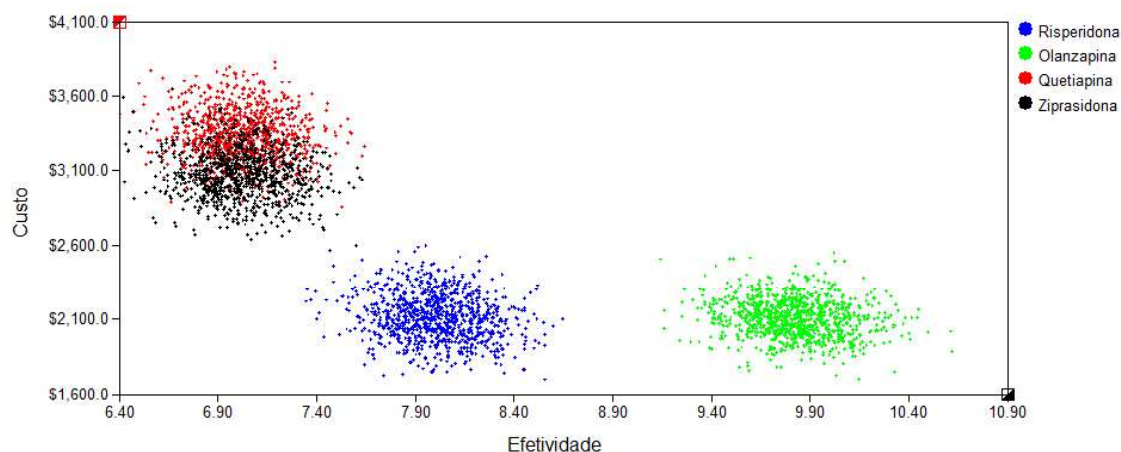


Gráfico 1 – Diagrama de dispersão da relação de custo-efetividade entre olanzapina, risperidona, ziprasidona e quetiapina no SUS

Considerando uma disposição a pagar nula por mês de tratamento efetivo, a olanzapina é considerada custo-efetiva em 51.8% e a risperidona em 48.2% dos ensaios. Com a disposição a pagar de R\$ 252,00 a olanzapina é considerada custo-efetiva em todos os ensaios. Disposição a pagar nula significa que não se está disposto a pagar nada a mais do que se paga por efetividade adicional, o que não é

realístico. Não se tem a determinação de quanto vale um mês de tratamento efetivo com um medicamento. De qualquer forma, sob o ponto de vista geral, a olanzapina é considerada a escolha ótima na maior parte dos ensaios sob qualquer disposição a pagar. Apesar disso, a proximidade desses valores representa a dificuldade de se determinar com precisão qual dos dois medicamentos seria mais custo-efetivo na prática. A quetiapina e ziprasidona não são consideradas custo-efetivas sob nenhum valor de disposição a pagar.

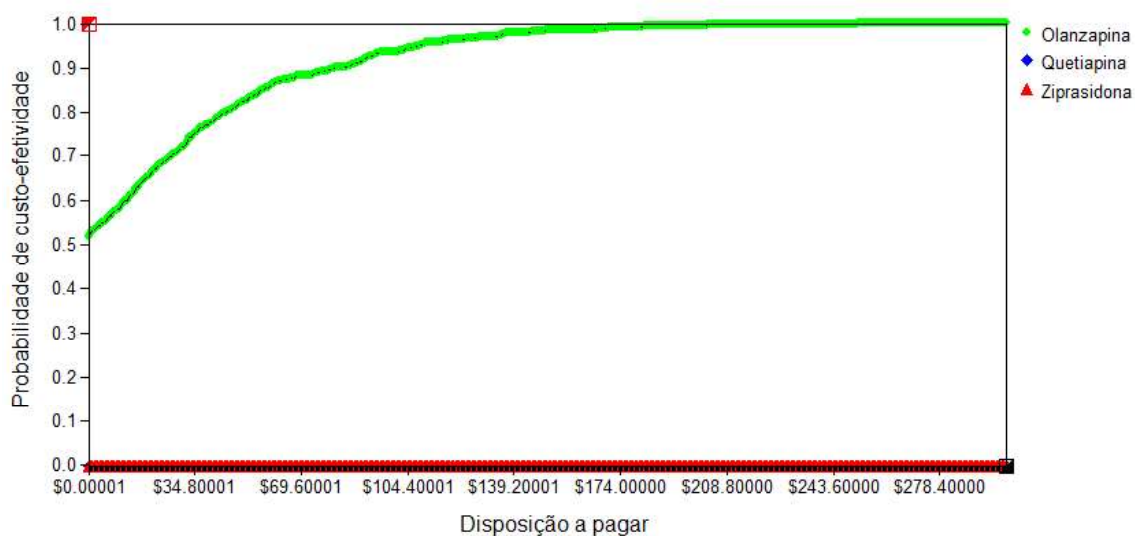


Gráfico 2 – Probabilidade de custo-efetividade dos medicamentos em relação à disposição a pagar por uma unidade de efetividade, tomando a risperidona como base.

### Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade determinística, realizada através do diagrama de tornado entre risperidona e olanzapina, mostra que o parâmetro modelado que mais provoca variação no RCEI é o custo da olanzapina, seguido pelo custo de hospitalização e o custo da risperidona. Observa-se que o valor pago pela olanzapina é capaz de modificar a relação de custo-efetividade, desde uma margem em que a olanzapina é dominante, até um ponto em que a decisão deve ser tomada através da RCEI (Gráfico 3). Os valores apresentados de RCEI indicam que provavelmente a olanzapina seria custo-efetiva no intervalo adotado.

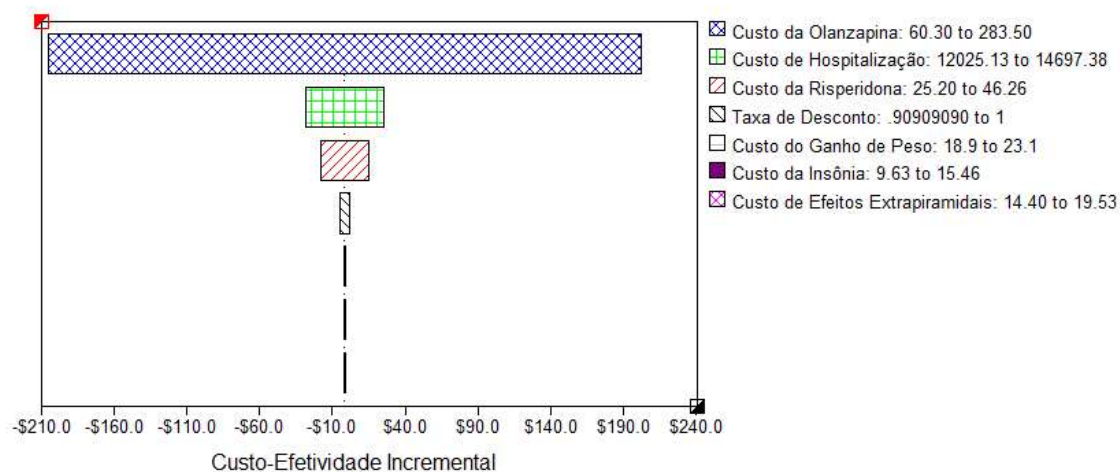


Gráfico 3 – Diagrama de tornado para a relação de custo-efetividade entre a risperidona e a olanzapina

A análise de sensibilidade probabilística (PSA) realizada demonstrou que com uma disposição a pagar nula, a risperidona foi considerada opção ótima em 50.4% dos ensaios. Com o aumento da disposição a pagar, a olanzapina vai aumentando progressivamente em chance de se tornar custo-efetiva até atingir 100% de chance em uma disposição a pagar de aproximadamente R\$ 364,00 (Gráfico 4).

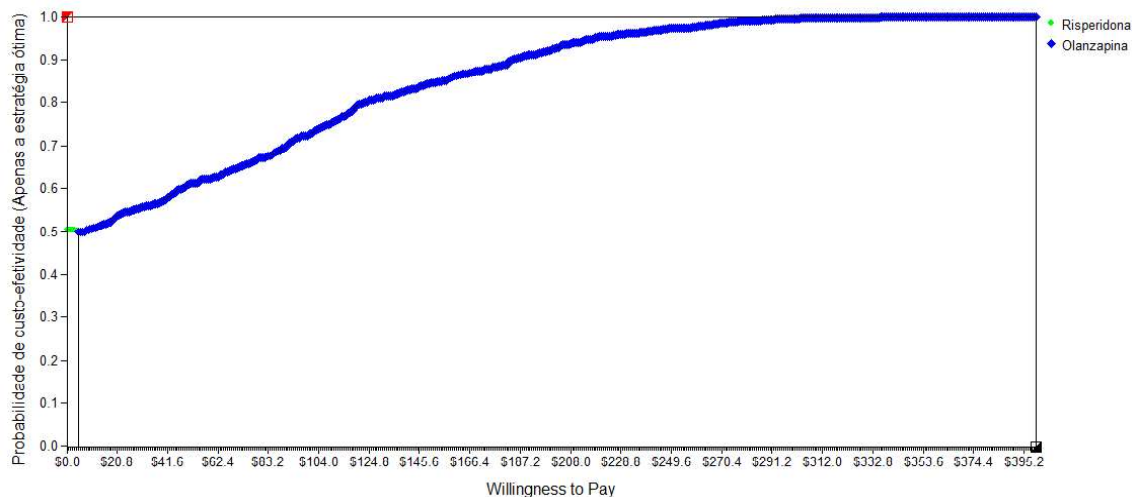


Gráfico 4 – Fronteira de aceitabilidade dos tratamentos avaliados na Análise de Sensibilidade Probabilística (PSA).

### 5.3 Discussão

A olanzapina foi considerada dominante sobre todos os outros medicamentos. Uma análise da proporção de escolha ótima e do diagrama de dispersão da RCEI entre olanzapina e risperidona indicou que em 51.8% dos ensaios, com uma disposição a pagar nula, a olanzapina é considerada a escolha ótima. Os valores crescentes de disposição a pagar indicam aumento da chance da olanzapina ser a escolha ótima para o tratamento. Na análise de sensibilidade, pela variação esperada nos custos, a olanzapina é considerada a escolha ótima em 49,6% dos ensaios, sob disposição a pagar nula, com chance progressivamente maior de ser custo-efetiva com o aumento da disposição a pagar. Os resultados da análise de sensibilidade determinística demonstram a importância dos custos do medicamento e os custos de internação para o tratamento de pacientes com esquizofrenia, como já observado por Barbosa (2015).

Em uma avaliação *head-to-head*, cinco outros estudos farmacoeconômicos, realizados nos EUA, Grécia e Noruega, encontraram também dominância da olanzapina sobre a risperidona (ROSENHECK *et al.*, 2006; TUNIS *et al.*, 2006; GEITONA *et al.*, 2008; FURIAK *et al.*, 2009; KIM & AAS, 2011). Desses estudos, dois não foram financiados pela indústria farmacêutica, dois foram financiados pela Eli Lilly, produtora da olanzapina, e um foi financiado pela Janssen-Cilag, produtora da risperidona. Seis estudos, realizados nos EUA, Canadá, México, Suécia e Vietnã, ao contrário, reportaram dominância da risperidona sobre a olanzapina (BOUNTHAVONG & OKAMOTO, 2007; COOPER *et al.*, 2008; MOULD-QUEVEDO *et al.*, 2009; MCINTYRE *et al.*, 2010; LINDSTRÖM *et al.*, 2011; ANH *et al.*, 2015). Desses estudos, dois não foram financiados pela indústria farmacêutica, dois foram financiados pela Pfizer, um pela H. Lundbeck e um pela Janssen-Cilag. Outros estudos, realizados na Eslovênia, Canadá, EUA, Bélgica, Brasil, Espanha e Alemanha, não reportaram dominância entre os medicamentos, mas valores de RCEI que favorecem a risperidona ou a olanzapina dependendo de onde foram realizados e da disposição a pagar considerada (OBRADOVIC *et al.*, 2007; COOPER *et al.*, 2008; EDWARDS *et al.*, 2008; KNAPP *et al.*, 2008; DE RIDDER & DE GRAEVE, 2009; LINDNER *et al.*, 2009; ASCHER-SVANUM *et al.*, 2012; GARCIA-RUIZ *et al.*, 2012; O'DAY *et al.*, 2013; ZEIDLER *et al.*, 2013). Apenas um estudo, não financiado pela indústria farmacêutica, realizado no Brasil avaliou a relação de custo-efetividade entre a olanzapina e a risperidona, favorecendo a risperidona, com RCEI de 1.329.394,88 US\$/QALY (LINDNER *et al.*, 2009).

Observa-se que há uma dificuldade de precisar qual medicamento é mais custo-efetivo entre risperidona e olanzapina, sendo encontradas análises favorecendo os dois medicamentos. Os trabalhos realizados, entretanto, variam com relação aos desfechos utilizados, custos identificados, tipo de modelo, horizonte temporal e fonte dos dados. Alguns autores sugerem que o financiamento de estudos pela indústria farmacêutica pode estar sendo utilizado para promover a disseminação de novas drogas das indústrias e gerando vieses nas análises (LEXCHIN *et al.*, 2003; BERO *et al.*, 2007; SISMONDO, 2008). Heres e colaboradores (2006) observaram que, em comparações *head-to-head* entre antipsicóticos, 90% dos estudos apresentam resultados que favorecem o financiador do estudo. Mas com relação à olanzapina e a risperidona, existem também estudos não financiados que apresentam resultados favorecendo um fármaco ou outro (ROSENHECK *et al.*, 2006; OBRADOVIC *et al.*, 2007; BOUNTHAVONG & OKAMOTO, 2007; LINDNER *et al.*, 2009; KIM & AAS, 2011; ANH *et al.*, 2015). Estudos com design prospectivo encontraram dificuldades em demonstrar diferença estatisticamente significativa entre custos e desfechos da olanzapina e da risperidona. Aparentemente, esta dificuldade está relacionada ao tamanho das amostras estudadas e à real diferença existente entre os fármacos nos desfechos avaliados (ROSENHECK *et al.*, 2006; TUNIS *et al.*, 2006; DE RIDDER & DE GRAEVE, 2009). Estudos que avaliam primariamente a descontinuação do tratamento tendem a favorecer a olanzapina (LIEBERMAN *et al.*, 2005; STROUP *et al.*, 2006; STROUP *et al.*, 2007; KAHN *et al.*, 2008).

Hospitalizações e recaídas são importantes custos médicos diretos da esquizofrenia. Medicamentos que possibilitem uma diminuição nos níveis de reinternação podem ter vantagem sobre os custos do tratamento (GENDUSO & HALEY, 1997; JONES *et al.*, 2006; DALTIO *et al.*, 2007). O custo mensal da prescrição da olanzapina é maior do que o da risperidona, porém o custo do tratamento pode ser influenciado pelos custos de internação e de tratamento dos efeitos adversos, favorecendo a olanzapina em relação à risperidona, como observado no trabalho em tela (ROSENHECK *et al.*, 2006; TUNIS *et al.*, 2006; BOUNTHAVONG & OKAMOTO, 2007; OBRADOVIC *et al.*, 2007; GEITONA *et al.*, 2008; FURIAK *et al.*, 2009; ASCHER-SVANUM *et al.*, 2012).

Com relação à comparação entre olanzapina e quetiapina ou ziprasidona, as análises tendem a convergir a favor da olanzapina, como observado. Cinco estudos,

realizados na Eslovênia, Grécia e EUA, consideraram a olanzapina dominante sobre a quetiapina (OBRADOVIC *et al.*, 2007; GEITONA *et al.*, 2008; KNAPP *et al.*, 2008; FURIAK *et al.*, 2009; O'DAY *et al.*, 2013). Desses estudos, um não foi financiado pela indústria, um foi financiado pela Janssen-Cilag, um foi financiado pela Sunovion e dois foram financiados pela Eli Lilly. Apenas um estudo, realizado no Canadá e financiado pela Pfizer, considerou a quetiapina dominante sobre a olanzapina (MCINTYRE *et al.*, 2010). Outros estudos, realizados nos EUA, China e Alemanha, reportaram dados de RCEI, favorecendo, de uma forma geral, a olanzapina (ROSENHECK *et al.*, 2006; EDWARDS *et al.*, 2008; YANG *et al.*, 2009; ZEIDLER *et al.*, 2013). Cinco estudos, realizados nos EUA, Eslovênia e Grécia, consideraram a olanzapina dominante sobre a ziprasidona (ROSENHECK *et al.*, 2006; OBRADOVIC *et al.*, 2007; EDWARDS *et al.*, 2008; GEITONA *et al.*, 2008; FURIAK, *et al.*, 2009). Desses estudos, dois não foram financiados, dois foram financiados pela Janssen-Cilag e um foi financiado pela Eli Lilly. Dois estudos, realizados no México e no Canadá e financiados pela Pfizer, produtora da ziprasidona, consideraram a ziprasidona dominante sobre a olanzapina (MOULD-QUEVEDO *et al.*, 2009; MCINTYRE *et al.*, 2010) e um estudo reportou custo menor e efetividade menor para a ziprasidona, com RCEI favorecendo a olanzapina (O'DAY *et al.*, 2013).

Há evidências consistentes de que a olanzapina provoca mais efeitos adversos metabólicos que outros antipsicóticos (ROSENHECK *et al.*, 2003; MCQUADE *et al.*, 2004; BREIER *et al.*, 2005; LIEBERMAN *et al.*, 2005; CHIU *et al.*, 2006; FLEISCHHACKER *et al.*, 2009; KANE *et al.*, 2009; ALVAREZ *et al.*, 2012; OU *et al.*, 2013; ZHANG & LAN, 2014). De uma forma geral, estudos que focam desfechos relacionados a efeitos metabólicos dos medicamentos tendem a desfavorecer a olanzapina frente aos outros tratamentos (COLOMBO *et al.*, 2008; MCINTYRE *et al.*, 2010). Estudos com design observacional prospectivo podem também prejudicar a olanzapina frente a outros medicamentos (COOPER *et al.*, 2008; DE RIDDER & DE GRAEVE, 2009). Isso ocorre, em parte, porque a olanzapina é considerada como terceira opção no tratamento em alguns algoritmos por conta do perfil metabólico desfavorável. Mesmo assim, um estudo de coorte financiado pela Eli Lilly encontrou vantagem em termos de custo-efetividade para a olanzapina em comparação com quetiapina e risperidona (KNAPP *et al.*, 2008).

A risperidona foi dominada pela olanzapina, mas também foi considerada dominante sobre todos os outros medicamentos. A relação de custo-efetividade

entre a risperidona e a quetiapina ou ziprasidona parece favorecer consistentemente a risperidona em detrimento dos outros medicamentos, como observado. Seis estudos, realizados na Eslovênia, EUA, Grécia e Canadá, reportam dominância da risperidona sobre a quetiapina (OBRADOVIC *et al.*, 2007; EDWARDS *et al.*, 2008; GEITONA *et al.*, 2008; FURIAK *et al.*, 2009; MCINTYRE *et al.*, 2010; O'DAY *et al.*, 2013). Um dos estudos não foi financiado, dois foram financiados pela Janssen-Cilag, um pela Eli Lilly, um pela Pfizer e um pela Sunovion. Três estudos, realizados nos EUA, Alemanha e um estudo multicêntrico, reportaram custos e efetividade menores para a risperidona em relação à quetiapina (ROSENHECK *et al.*, 2006; KNAPP *et al.*, 2008; ZEIDLER *et al.*, 2013). Cinco estudos, realizados na Eslovênia, EUA e Grécia, reportaram que a risperidona foi dominante sobre a ziprasidona (OBRADOVIC *et al.*, 2007; EDWARDS *et al.*, 2008; GEITONA *et al.*, 2008; FURIAK *et al.*, 2009; O'DAY *et al.*, 2013). Um dos estudos não foi financiado, dois foram financiados pela Janssen-Cilag, um pela Eli Lilly e um pela Sunovion. Um estudo, realizado no México e financiado pela Pfizer, considerou a risperidona dominada pela ziprasidona (MOULD-QUEVEDO *et al.*, 2009). Dois outros estudos, realizados no Canadá e EUA, reportados custos e efetividade menores para a risperidona em relação à ziprasidona. Um desses, financiado pela Pfizer, apresenta dados que favorecem à risperidona (ROSENHECK *et al.*, 2006; MCINTYRE *et al.*, 2010).

Os valores de efetividade encontrados para a quetiapina e ziprasidona são equivalentes. A análise da literatura internacional parece favorecer a ziprasidona sobre a quetiapina em relação à análise de custo-efetividade, como observado. Quatro estudos, realizados nos EUA, Eslovênia e Canadá, apresentaram dados que indicam a dominância da ziprasidona sobre a quetiapina (OBRADOVIC *et al.*, 2007; FURIAK *et al.*, 2009; MCINTYRE *et al.*, 2010; O'DAY *et al.*, 2013). Dois estudos, realizados nos EUA, apresentam dados que indicam a dominância da quetiapina sobre a ziprasidona (ROSENHECK *et al.*, 2006; EDWARDS *et al.*, 2008) e um estudo, realizado na Grécia, apresenta custos e efetividade maiores para a quetiapina, favorecendo a ziprasidona (GEITONA *et al.*, 2008). De uma forma geral, a ziprasidona só apresenta custo-efetividade favorável frente à olanzapina e a risperidona nos estudos financiados pela Pfizer. A ziprasidona aparenta ter pior resultados de eficácia em comparação com a risperidona e olanzapina, no entanto, provoca menos ganho de peso e aumento de colesterol que a olanzapina, quetiapina e risperidona (KOMOSSA *et al.*, 2009), o que pode ser uma característica de

interesse para o tratamento de pacientes esquizofrênicos com sobrepeso, dislipidemia, diabetes, hipertensão e síndrome metabólica. A avaliação da literatura não favorece também a quetiapina em relação aos outros antipsicóticos de segunda geração em questão de custo-efetividade. A quetiapina apresenta resultados de eficácia tendem a favorecer os outros antipsicóticos de segunda geração, no entanto, provoca menos distúrbios de movimento, ganho de peso e elevação da glicose que a olanzapina, induz menos distúrbios de movimento e elevação de prolactina que a risperidona e provoca menos efeitos extrapiramidais e elevação de prolactina que a ziprasidona (ASMAL *et al.*, 2013). Essas características podem ser úteis para grupos específicos de pacientes, justificando sua utilização em níveis mais baixos, como relatado por Barbosa (2015). O autor observou que o antipsicótico atípico mais utilizado no Brasil, entre 2000 e 2010, foi a risperidona (37%), seguida da olanzapina (35%), quetiapina (16%), ziprasidona (8%) e clozapina (5%).

Os estudos de modelagem passam por uma série de limitações relacionadas a imprecisão e viés; qualidade dos dados que geraram o modelo; incapacidade de avaliar todos os aspectos da clínica; e ceticismo dos profissionais tomadores de decisão (REVICKI, 1997). O modelo montado tem o horizonte temporal muito curto para avaliar o custo futuro dos efeitos metabólicos de medicamentos como a olanzapina e também para dar uma resposta sobre a efetividade dos medicamentos em longo prazo. Isso se dá porque não há garantia de que os resultados de efetividade observados na literatura sejam mantidos por tempo superior ao horizonte temporal dos estudos (GARCÍA-RUIZ *et al.*, 2012). O fato da descontinuação dos antipsicóticos ser tão representativa já é um indicativo de que a efetividade dos medicamentos é limitada. A olanzapina apresentou a menor taxa de descontinuação entre os medicamentos analisados e também a menor taxa de hospitalizações, o que leva a conclusão de que este medicamento é o mais efetivo entre os antipsicóticos de segunda-geração (LIEBERMAN *et al.*, 2005). Os valores considerados de tratamento da obesidade e problemas relacionados foram derivados da tese de Oliveira (2013), que considerou na sua análise dados do Sistema de Informações Hospitalares (SIH/SUS) através de dados de Autorização de Internação Hospitalar (AIH) e dados de procedimentos ambulatoriais derivados do sistema de Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade (APAC/SIA/SUS). Dessa forma, os valores podem estar subestimados em relação

ao custo real do tratamento da enfermidade. O custo da prescrição foi calculado a partir de valores do Banco de Preços em Saúde (BPS). Esses valores podem baixa exatidão devido a pouca adesão ao registro das compras realizadas no BPS.

O custo da prescrição da olanzapina é maior que o custo da prescrição de risperidona, no entanto, devido à probabilidade de hospitalização mais baixa e perfil de efeitos adversos mais favorável, o custo do tratamento com olanzapina é menor do que o custo do tratamento com a risperidona. Os custos de tratamento com a ziprasidona ou quetiapina foram mais elevados que os custos de tratamento da olanzapina, principalmente devido ao custo das prescrições e custo de hospitalizações. A efetividade da olanzapina, avaliada pelo número de meses com tratamento efetivo, foi superior a os outros medicamentos e foi considerada dominante em todas as comparações realizadas. A análise de sensibilidade determinística, no entanto, demonstrou que a determinação de qual medicamento é mais custo-efetivo entre risperidona e olanzapina depende do custo da olanzapina, sendo que a variação do preço pode influenciar o perfil observado. A PSA mostrou que a escolha ótima está sujeita à incerteza e pode depender da disposição a pagar por unidade de desfecho. No entanto, devido aos baixos valores observados na análise de probabilidade de custo-efetividade em relação à disposição a pagar, pode-se considerar que a olanzapina foi o medicamento mais custo-efetivo do estudo.

## **6 CONCLUSÕES**

A avaliação da revisão sistemática de estudos de custo-efetividade permite concluir que os medicamentos utilizados no SUS, mais comumente considerados custo-efetivos em estudos internacionais são a risperidona, a olanzapina e a clozapina. A análise de custo-efetividade realizada entre olanzapina, risperidona, quetiapina e ziprasidona permite concluir, segundo o desfecho de descontinuação do tratamento, que a olanzapina é dominante sobre as alternativas avaliadas.

## 7 ASPECTOS ÉTICOS

Esse trabalho é parte de um estudo aprovado pelo comitê de ética da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG) sob o número 9148 em 27/03/2012, com emenda aprovada sob o número 491.925 em 12/12/2013 (Anexo A). Contou com suporte operacional da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG) e Grupo de Pesquisa de Farmacoepidemiologia da UFMG e suporte financeiro do Centro Colaborador do SUS (CCates), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Fundação de Amparo à Pesquisa do estado de Minas Gerais (Fapemig).

## 8 REFERÊNCIAS

ACURCIO, Francisco. **Medicamentos: Políticas, Assistência Farmacêutica, Farmacoepidemiologia e Farmacoeconomia**. Belo Horizonte: Coopmed, 2013, 320 p.

ADAMS, Clive; AWAD, George; RATHBONE, John; THORNLEY, Ben; SOARES-WEISER, Karla. **Chlorpromazine versus placebo for schizophrenia**. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014.

ADAMS, Clive; BERGMAN, Hanna; IRVING, Claire; LAWRIE, Stephen. **Haloperidol versus placebo for schizophrenia**. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013.

ALENCAR, Tatiane de Oliveira Silva; CAVALCANTE, Elaine Alane Batista; ALENCAR, Bruno Rodrigues. **Assistência farmacêutica e saúde mental no Sistema Único de Saúde**. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, v. 33, n. 4, p. 489-495, 2012.

ALVAREZ, Enric; BERNARDO, Miguel; CASARES, José *et al.* **Ziprasidone versus olanzapine in the weight gain associated with the treatment of schizophrenia: a six-month double-blind randomized parallel group study**. *The European Journal of Psychiatry*, v. 26, n. 4, p. 248-259, 2012.

ÁLVAREZ, Enrique; CIUDAD, Antonio; OLIVARES, José Manuel *et al.* **A Randomized, 1-Year Follow-up Study of Olanzapine and Risperidone in the Treatment of Negative Symptoms in Outpatients with Schizophrenia**. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, v. 26, p. 238-249, 2006.

ÁLVAREZ, Javier Soto. **Evaluación económica de medicamentos y tecnologías sanitarias: principios, métodos, y aplicaciones em política sanitaria**. Madrid: Springer SBM, 2012.

ALVES, Mercedes J. O. Antipsicóticos. In: ASSOCIAÇÃO Acadêmica Psiquiátrica de Minas Gerais. **Bipolar: desafios atuais**. São Paulo: Segmento Farma, 2009.

AMERICAN Psychiatric Association (APA). **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders fifth edition (DSM-5)**. Washington: American Psychiatric Association, 5 ed., 2013.

AMERICAN Psychiatric Association (APA). **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders fourth edition (DSM-IV)**. Washington: American Psychiatric Association, 4 ed., 1994.

ANDREASEN, N.; NOPOULOS, P.; SCHULTZ, S.; MILLER, D.; GUPTA, S.; SWAYZE, V.; FLAUM, M. **Positive and negative symptoms of schizophrenia: past, present and future**. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, n. 90, 1994.

ANH, Nguyen; LINH, Bui Ngoc; HA, Nguyen Thu *et al.* **Schizophrenia interventions in Vietnam: Primary results from a cost-effectiveness study**. *Global Public Health*, 2015.

ASENJO-LOBOS, Claudia; KOMOSSA, Katja; RUMMEL-KLUGE, Heike; SCHMID, Franziska; SCHWARZ, Sandra; LEUCHT, Stefan. **Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia**. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010.

ARGYRIOU, E.; PETROGGONA, M.; CHARITAKI, S. *et al.* **Aripiprazole in Children and Adolescents with Schizophrenia**. *Current Psychopharmacology*, v. 1, p. 117-121, 2012.

ASCHER-SVANUM, Haya; FURIAK, Nicolas; LAWSON, Anthony *et al.* **Cost-effectiveness of several atypical antipsychotics in orally disintegrating tablets compared with standard oral tablets in the treatment of schizophrenia in the United States**. *Journal of Medical Economics*, v. 15, n. 3, p. 531-47, 2012.

ASCHER-SVANUM, Haya; STENSLAND, Michael; PENG, Xiaomei *et al.* **Cost-effectiveness of olanzapine vs. aripiprazole in the treatment of schizophrenia**. *Current Medical Research & Opinion*, v. 27, n. 1, p. 115-122, 2011.

ASMAL, Laila; FLEGAR, Srnka J.; WANG, Jikun; RUMMEL-KLUGE, Christine; KOMOSSA, Katja; LEUCHT, Stefan. **Quetiapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia**. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013.

AUREA, Adriana Pacheco; MAGALHÃES, Luís Carlos; GARCIA, Leila Posenato; SANTOS, Carolina Fernandes; ALMEIDA, Raquel Filgueiras. **Programas de assistência farmacêutica do governo federal: estrutura atual, evolução dos**

**gastos com medicamentos e primeiras evidências de sua eficiência, 2005-2008.** Brasília: Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA), 2011.

ARONSON, Jeffrey. **Editors' view: compliance, concordance, adherence.** *British Journal of Clinical Pharmacology*, v. 63, p. 383-384, 2007.

BAGNALL, Anne-Marie; KLEIJNEN, Jos; LEITNER, Maria; LEWIS, Ruth. **Ziprasidone for schizophrenia and severe mental illness.** *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2000.

BARBOSA, Wallace Breno. **Gastos com antipsicóticos atípicos, serviços ambulatoriais e hospitalares no tratamento da esquizofrenia: uma coorte de onze anos no Brasil.** 2015. 120 p. Dissertação (Mestrado em Farmacoeconomia) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

BARNES, Thomas. **A Rating Scale for Drug-Induced Akathisia.** *British Journal of Psychiatry*, v. 154, p. 672-676, 1989.

BARRET, Albert M. **Heredity relations in schizophrenia.** *American Journal of Psychiatry*, 1927.

BECKER, M.; DIAMOND, R.; SAINFORT, F. **A new patient focused index for measuring quality of life in persons with severe and persistent mental illness.** *Quality of Life Research*, v. 2, p. 239-251, 1993.

BEHAN, Caragh; KENNELLY, Brendan; O'CALLAGHAN, Eadbhard. **The economic cost of schizophrenia in Ireland: a cost of illness study.** *Irish Journal of Psychological Medicine*, v. 25, n. 3, p. 80-87, 2008.

BELL, J. Simon; AIRAKSINEN, Marja; LYLES, Alan *et al.* **Concordance is not synonymous with compliance or adherence.** *British Journal of Clinical Pharmacology*, v. 64, n. 5, p. 710-713, 2007.

BERO, Lisa; OOSTVOGEL, Fieke; BACCHETTI, Peter; LEE, Kirby. **Factors Associated with Findings of Published Trials of Drug–Drug Comparisons: Why Some Statins Appear More Efficacious than Others.** *Plos medicine*, v. 4, n. 6, 2007.

BITTER, Istvan; DOSENENBACH, Martin; BROOK, Shlomo *et al.* **Olanzapine versus clozapine in treatment-resistant or treatment-intolerant schizophrenia.** *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, v. 28, p. 173-180, 2004.

BLOOMFIELD, Peter; SELVARAJ, Sudhakar; VERONESE, Mattia *et al.* **Microglial Activity in People at Ultra High Risk of Psychosis and in Schizophrenia: An [11C]PBR28 PET Brain Imaging Study.** *American Journal of Psychiatry*, 2015.

BOUNTHAVONG, Mark; OKAMOTO, Mark. **Decision analysis model evaluating the cost-effectiveness of risperidone, olanzapine and haloperidol in the treatment of schizophrenia.** *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, v. 13, n. 3, p. 453-460, 2007.

BOX, George E. P.; DRAPER, Norman R. **Empirical Model Building and Response Surfaces**. New York: John Wiley & Sons, p. 424, 1987.

BRANDÃO, Cristina Mariano Ruas; GUERRA JR, Augusto Afonso; CHERCHIGLIA, Mariângela Leal; ANDRADE, Eli Iola Gurgel; ALMEIDA, Alessandra Maciel; SILVA, Grazielle Dias; QUEIROZ, Odilon Vanni; FALEIROS, Daniel Resende; ACURCIO, Francisco de Assis. **Gastos do Ministério da Saúde do Brasil com Medicamentos de Alto Custo: Uma Análise Centrada no Paciente**. *Value in Health*, p. S71-S77, 2011.

BRANDÃO, Cristina Mariano Ruas; MACHADO, Gustavo Pinto da Matta; ACURCIO, Francisco de Assis. **Análise farmacoeconômica das estratégias de tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa: uma revisão sistemática**. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 52, n.6, p. 912-937, 2012.

BRASIL. Conselho Nacional de Secretários de Saúde. **Sistema Único de Saúde**. Brasília: CONASS, 2011a.

BRASIL. Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS). **Assistência Farmacêutica no SUS**. Brasília: CONASS, 1 ed., 186 p., 2007.

BRASIL. **Constituição da República Federativa do Brasil de 1988**. Brasília, DF: Senado Federal, 1988.

BRASIL. **Decreto nº. 7.508 de 28 de junho de 2011**. Regulamenta a Lei nº8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a organização do Sistema Único de Saúde-SUS, o planejamento da saúde, a assistência à saúde e a articulação interfederativa, e dá outras providências. Brasília: Imprensa Nacional, Diário Oficial da União, 2011b.

BRASIL. **Decreto nº. 7.646 de 21 de dezembro de 2011**. Dispõe sobre a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo Sistema Único de Saúde SUS, e dá outras providências. Brasília: Imprensa Nacional, Diário Oficial da União, 2011c.

BRASIL. **Lei nº. 10.216 de 6 de abril de 2001**. Dispõe sobre a proteção e os direitos das pessoas portadoras de transtornos mentais e redireciona o modelo assistencial em saúde mental. Brasília: Imprensa Nacional, Diário Oficial da União, 2001a.

BRASIL. **Lei nº. 12.401 de 28 de abril de 2011**. Altera a Lei nº8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS. Brasília: Imprensa Nacional, Diário Oficial da União, 2011d.

BRASIL. **Lei nº. 8.080, de 19 de setembro de 1990**. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. Brasília: Imprensa Nacional, Diário Oficial da União, 1990a.

BRASIL. **Lei nº. 8.142 de 28 de dezembro de 1990.** Dispõe sobre a participação da comunidade na gestão do SUS e dá outras providências. Brasília: Imprensa Nacional, Diário Oficial da União, 1990b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 338 de 06 de maio de 2004.** Brasília: Imprensa Nacional, Diário Oficial da União, 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia, Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Avaliação de Tecnologias em Saúde: institucionalização das ações no Ministério da Saúde.** *Revista de Saúde Pública* [online], vol.40, n.4, p. 743-747, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes Metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde.** Brasília: Ministério da Saúde, 150 p., 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº. 1.203, de 4 de novembro de 2014.** Brasília: Imprensa Nacional, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº. 345, de 15 de maio de 2002.** Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Esquizofrenia Refratária. Brasília: Imprensa Nacional, Diário Oficial da União, 2002a.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Portaria nº. 364, de 9 de abril de 2013.** Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Brasil: *Diário Oficial da União*, 2013a.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº. 3.916 de 30 de outubro de 1998.** Brasília: Imprensa Nacional, Diário Oficial da União, 1998.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº. 846, de 6 de novembro de 2002.** Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Esquizofrenia Refratária. Brasília: Imprensa Nacional, Diário Oficial da União, 2002b.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Política Nacional de Medicamentos 2001.** Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde, Departamento de Atenção Básica, 2001b.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Reforma psiquiátrica e política de saúde mental no Brasil.** Documento apresentado à Conferência Regional de Reforma dos Serviços de Saúde Mental: 15 anos depois de Caracas. OPAS. Brasília, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2013.** Brasília: Ministério da Saúde, 8 ed., 200 p., 2013b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. Departamento de Economia da Saúde, Investimentos e Desenvolvimento. **Glossário temático: economia da saúde.** Brasília: Ministério da Saúde, 3 ed., 92 p., 2013c.

- BREIER, Alan; BERG, Paul; THAKORE, Jogin *et al.* **Olanzapine Versus Ziprasidone: Results of a 28-Week Double-Blind Study in Patients With Schizophrenia.** *American Journal of Psychiatry*, v. 162, p. 1879-1887, 2005.
- BRESSAN, Rodrigo A. **A depressão na esquizofrenia.** *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 22, supl. 1, p. 27-30, 2000.
- BROOK, Robert; WARE-JR, John; ROGERS, William *et al.* **The effects of coinsurance on the health of adults: results from the Rand Health Insurance Experiment.** Santa Mônica: Rand, 1984.
- BROWN, Steve. **Excess mortality of schizophrenia. A Meta-analysis.** *The British Journal of Psychiatry*, v. 171, p. 502-508, 1997.
- BRUNTON, Laurence; CHABNER, Bruce; KNOLLMANN, Björn. **Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics.** The McGraw-Hill Companies, 12 ed., 2011.
- CALDAS, Ricardo (coordenação); AMARAL, Jefferson (supervisão); LOPES, Brenner (supervisão). **Políticas Públicas: conceitos e práticas.** Belo Horizonte: Sebrae/MG, 41 p., 2008.
- CANADIAN Psychiatric Association (CPA). **Clinical Practice Guidelines: Treatment of Schizophrenia.** *The Canadian Journal of Psychiatry*, v. 50, n. 13, suppl. 1, 2005.
- CANNON, Tyrone; KAPRIO, Jaakko; LÖNNQVIST, Jouko; HUTTUNEN, Matti; KOSKENVUO, Markku. **The genetic epidemiology of schizophrenia in a finish twin cohort.** *Archives of General Psychiatry*, v. 55, 1998.
- CARIAS, Claudia Mezleveckas; VIEIRA, Fabíola Sulpino; GIORDANO, Carlos V.; ZUCCHI, Paola. **Medicamentos de dispensação excepcional: histórico e gastos do Ministério da Saúde do Brasil.** *Revista de Saúde Pública* [online], vol.45, n.2, p. 233-240, 2011.
- CHIU, Chih Chiang; CHEN, Kun-Po; LIU, Hui-Ching; LU, Mong-Liang. **The early effect of olanzapine and risperidone on insulin secretion in atypical-naïve schizophrenic patients.** *Journal of Clinical Psychopharmacology*, v. 26, n. 5, 2006.
- CITROME, Leslie. **A systematic review of meta-analyses of the efficacy of oral atypical antipsychotics for the treatment of adult patients with schizophrenia.** *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, v. 13, n. 11, p. 1545-1573, 2012.
- COLOMBO, Giorgio; CARUGGI, Mauro; MATTEO, Sérgio; ROSSI, Alessandro. **An economic evaluation of aripiprazole vs olanzapine adapted to the Italian setting using outcomes of metabolic syndrome and risk for diabetes in patients with schizophrenia.** *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, v. 4, n. 5, p. 967-976, 2008.

CONLEY, Robert; TAMMINGA, Carol; KELLY, Deanna; RICHARDSON, Charles. **Treatment-Resistant Schizophrenic Patients Respond to Clozapine after Olanzapine Non-Response.** *Biological Psychiatry*, v. 46, p. 73-77, 1999.

COOPER, Dan; MOISAN, Jocelyne; ABDOUS, Belkacem; GRÉGOIRE, Jean-Pierre. **A population-based cost-effectiveness analysis of olanzapine and risperidone among ambulatory patients with schizophrenia.** *The Canadian Journal of Clinical Pharmacology*, v. 15, n. 3, p. e385-397, 2008.

CORRÊA, Henrique; CORRÊA, Carlos. **Administração de Produção e de Operações – Manufatura e serviços:** uma abordagem estratégica. São Paulo: Atlas, 2 ed., 2013.

DALTIO, Claudiane Salles; MARI, Jair de Jesus; FERRAZ, Marcos Bosi. **Estudos farmacoeconômicos e carga da doença em esquizofrenia.** *Revista de Psiquiatria Clínica*, v. 34, supl. 2, p. 208-212, 2007.

DAVIES, L. M.; LEWIS, S.; JONES, P. B. *et al.* **Cost-effectiveness of first- v. second-generation antipsychotic drugs: results from a randomized controlled trial in schizophrenia responding poorly to previous therapy.** *British Journal of Psychiatry*, v. 191, p. 14-22, 2007.

DE RIDDER, Annemieke; DE GRAEVE, Diana. **Comparing the cost effectiveness of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia using the net-benefit regression approach.** *Pharmacoeconomics*, v. 27, n. 1, p. 69-80, 2009.

DRUCKER, Peter. **Administração de organizações sem fins lucrativos:** princípios e práticas. São Paulo: Pioneira, 1995.

DRUMMOND, Michael; SCULPHER, Mark; TORRANCE, George; O'BRIEN, Bernie; STODDART, Greg. **Methods for the economic evaluation of health care programmes.** New York: Oxford University Press, 3 ed., 396 p., 2005.

DUGGAN, Lorna; FENTON, Mark; RATHBONE, John; DARDENNES, Roland; EL-DOSOKY, Ahmed; INDRAN, Saroja. **Olanzapine for schizophrenia.** *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2005.

EDWARDS, Natalie; PESA, Jacqueline; MELETICHE, Dennis *et al.* **One-year clinical and economic consequences of oral atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia.** *Current Medical Research and Opinion*, v. 24, n. 12, p. 3341-3355, 2008.

EL-SAYEH, Hany George; MORGANTI, Carla. **Aripiprazole for schizophrenia.** *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2006.

ESSALI, Adib; HAASAN, Nahla Al-Haj; LI, Chunbo; RATHBONE, John. **Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia.** *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2009.

FARINA, Amerigo; GARMEZY, Norman; BARRY, Herbert. **The relationship of marital status to incidence and prognosis of schizophrenia.** *Journal of Abnormal and Social Psychology*, v. 67, n. 6, p. 624-630, 1963.

FLEISCHHACKER, W. Wolfgang; MCQUADE, Robert; MARCUS, Ronald *et al.* **A double-blind, randomized comparative study of aripiprazole and olanzapine in patients with schizophrenia.** *Biological psychiatry*, v. 65, p. 510-517, 2009.

FOLLAND, Sherman; GOODMAN, Allen; STANO, Miron. **A economia da saúde.** Porto Alegre: Bookman, 2008, 5 ed., 736 p.

FREDERICO, Wanessa Alves; OGA, Seizi; PEQUENO, Maria de Lourdes Rabelo; TANIGUCHI, Shirley Funi. **Efeitos extrapiramidais como consequência de tratamento com neurolépticos.** *Einstein*, v. 6, n. 1, p. 51-55, 2008.

FURIAK, Nicolas; ASCHER-SVANUM, Haya; KLEIN, Robert *et al.* **Cost-effectiveness model comparing olanzapine and other oral atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia in the United States.** *Cost Effectiveness and Resource Allocation*, v. 7, n. 4, 2009.

GARCÍA-RUIZ, Antonio; PEREZ-COSTILLAS, Lucía; MONTESINOS, Ana *et al.* **Cost-effectiveness analysis of antipsychotics in reducing schizophrenia relapses.** *Health Economics Review*, v. 2, n. 8, 2012.

GEITONA, Maria; KOUSOULAKOU, Hara; OLLANDEZOS, Markos *et al.* **Costs and effects of paliperidone extended release compared with alternative oral antipsychotic agents in patients with schizophrenia in Greece: a cost effectiveness study.** *Annals of General Psychiatry*, v. 7, n. 16, 2008.

GENDUSO, Laura; HALEY, Jane. **Cost of illness studies for schizophrenia: components, benefits, results, and implications.** *American Journal of Managed Care*, v. 3, n. 6, p. 873-877, 1997.

GILBERT, Patricia; HARRIS, M.; MCADAMS, Lou Ann; JESTE, Dilip. **Neuroleptic Withdrawal in Schizophrenic Patients: a review of literature.** *Archives of General Psychiatry*, v. 52, p. 173-188, 1995.

GOLDRATT, Eliyahu; COX, Jeff. **A Meta: um processo de melhoria contínua.** Nobel, 2003.

GUY, William. **ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology Revised.** Rockville: National Institute of Mental Health, 1976

HANRAHAN, Patricia; LUCHINS, Daniel; FABIAN, Robert; TOLLEY, George *et al.* **Cost-effectiveness of atypical antipsychotic medications versus conventional medication.** *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, v. 7, n. 13, p. 1749-58, 2006.

HARO, J. M.; KAMATH, S. A.; OCHOA, S. *et al.* **The Clinical Global Impression–Schizophrenia scale: a simple instrument to measure the diversity of symptoms**

present in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, v. 107, suppl. 416, p. 16-23, 2003.

HEINRICHS, Douglas; HANLON, Thomas; CARPENTER JR.; William. **The Quality of Life Scale: An Instrument for Rating the Schizophrenic Deficit Syndrome.** *Schizophrenia Bulletin*, v. 10, n. 3, 1984.

HERES, Stephan; DAVIS, John; MAINO, Katja *et al.* **Why olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine, and quetiapine beats olanzapine: an exploratory analysis of head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics.** *American Journal of Psychiatry*, v. 163, n. 2, p. 185-94, 2006.

HUBBARD, R. Glen; O'BRIEN, Patrick. **Introdução à economia.** Porto Alegre: Bookman, 2010, 2 ed, 1168 p.

HUNTER, Robert; KENNEDY, Eilis; SONG, Fujian; GADON, Lisa; IRVING, Claire B. **Risperidone versus typical antipsychotic medication for schizophrenia.** *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2003.

JONES, Peter; BARNES, Thomas; DAVIES, Linda *et al.* **Randomized Controlled Trial of the Effect on Quality of Life of Second- vs First-Generation Antipsychotic Drugs in Schizophrenia.** Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). *Archives of General Psychiatry*, v. 63, p. 1079-1087, 2006.

KAHN, René; FLEISCHHACKER, W. Wolfgang; BOTER, Han *et al.* **Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial.** *Lancet*, v. 371, p. 1085-1097, 2008.

KALLMAN, Franz J. **The genetic theory of schizophrenia.** *American Journal of Psychiatry*, 1946.

KANE, John; OSUNTOKUN, Olawale; KRYZHANOVSKAYA, Ludmila *et al.* **A 28-week, randomized, double-blind study of olanzapine versus aripiprazole in the treatment of schizophrenia.** *Journal of Clinical Psychiatry*, v. 70, n. 4, p. 572-581, 2009.

KANE, John; ROBINSON, Delbert; SCHOOLER, Nina *et al.* **Comprehensive Versus Usual Community Care for First-Episode Psychosis: 2-Year Outcomes From the NIMH RAISE Early Treatment Program.** *The American Journal of Psychiatry*, 2015. DOI: 10.1176/appi.ajp.2015.15050632.

KAY, Stanley; FISZBEIN, Abraham; OPLER, Lewis. **The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia.** *Schizophrenia Bulletin*, v. 13, n. 2, 1987.

KHANNA, Priya; SUO, Tao; KOMOSSA, Katja; MA, Huaixing; RUMMEL-KLUGE, Christine; EL-SAYEH, Hany George; LEUCHT, Stefan; XIA, Jun. **Aripiprazole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia.** *Cochrane Database of Systematic Review*, 2014.

KIM, Kun; AAS, Eline. **Cost-effectiveness analysis of olanzapine and risperidone in Norway.** *The Journal of Mental Health Policy and Economics*, v. 14, n. 3, p. 125-135, 2011.

KNAPP, Martin; MANGALORE, Roshni; SIMON, Judith. **The Global Costs of Schizophrenia.** *Schizophrenia Bulletin*, v. 30, n. 2, 2004.

KNAPP, Martin; WINDMEIJER, Frank; BROWN, Jacqueline *et al.* **Cost-utility analysis of treatment with olanzapine compared with other antipsychotic treatments in patients with schizophrenia in the pan-European SOHO study.** *Pharmacoeconomics*, v. 26, n. 4, p. 341-358, 2008.

KOMOSSA, Katja; RUMMEL-KLUGE, Christine; HUNGER, Heike; SCHMID, Franziska; SCHWARZ, Sandra; DUGGAN, Lorna; KISSLING, Werner; LEUCHT, Stefan. **Olanzapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia.** *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010.

KOMOSSA, Katja; RUMMEL-KLUGE, Christine; HUNGER, Heike; SCHWARZ, Sandra; BHOOPATHI, Paranthaman Sethupathi; KISSLING, Werner; LEUCHT, Stefan. **Ziprasidone versus other atypical antipsychotics for schizophrenia.** *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2009.

KOMOSSA, Katja; RUMMEL-KLUGE, Christine; SCHWARZ, Sandra; SCHMID, Franziska; HUNGER, Heike; KISSLING, Werner; LEUCHT, Stefan. **Risperidone versus other atypical antipsychotics for schizophrenia.** *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2011.

LEHMAN, Anthony; POSSIDENTE, Susan; HAWKER, Fiona. **The Quality of Life of Chronic Patients in a State Hospital and in Community Residences.** *Hospital and Community Psychiatry*, v. 37, n. 9, 1986.

LESTER, Henry. **Drugs and the Brain.** California Institute of Tecnology [online], 2012. Disponível em: <https://class.coursera.org/drugsandbrain-2012-001>. Acesso em: 07/01/2014.

LEUCHT, Claudia; KOTZMANTEL, Maria; KANE, John; LEUCHT, Stefan; CHUA, Wan Lian. **Haloperidol versus chlorpromazine for schizophrenia.** *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2008.

LEUCHT, Stefan; CORVES, Caroline; ARBTER, Dieter *et al.* **Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis.** *Lancet*, v. 373, p. 31-41, 2009.

LEXCHIN, Joel; Bero, LISA; DJULBEGOVIC, Benjamin; CLARK, Otavio. **Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review.** *British Medical Journal*, v. 326, 2003.

LI, Y.; ZHAO, J.; OU, J.; WU, R. **Efficacy and Tolerability of Ziprasidone vs. Olanzapine in Naive First-Episode Schizophrenia: A 6-Week, Randomized, Open-Label, Flexible-Dose Study.** *Pharmacopsychiatry*, v. 45, p. 177-181, 2012.

LIEBERMAN, Jeffrey; STROUP, T.; MCEVOY, Joseph *et al.* **Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia.** *The New England Journal of Medicine*, v. 353, n. 12, p. 1209-1223, 2005.

LINDNER, Leandro Mendonça; MARASCIULO, Antonio Carlos; FARIAS, Mareni Rocha and GROHS, Geder Evandro Motta. **Avaliação econômica do tratamento da esquizofrenia com antipsicóticos no Sistema Único de Saúde.** *Revista de Saúde Pública* [online]. 2009, vol.43, suppl.1, pp. 62-69.

LINDSTRÖM, Eva; EBERHARD, Jonas; FORS, Björn *et al.* **A pharmaco-economic analysis of sertindole in the treatment of schizophrenia in Sweden.** *Nordic Journal of Psychiatry*, v. 65, n. 6, p. 403-413, 2011.

LUBINGA, Solomon; MUTAMBA, Byamah; NGANIZI, Angelo; BABIGUMIRA, Joseph B. **A Cost-effectiveness Analysis of Antipsychotics for Treatment of Schizophrenia in Uganda.** *Applied Health Economics and Health Policy*, v. 13, n. 5, 2015.

MACHADO, Marina Amaral de Ávila; ACURCIO, Francisco de Assis; BRANDÃO, Cristina Mariano Ruas; FALEIROS, Daniel Resende; GUERRA JR, Augusto Afonso; CHERCHIGLIA, Mariângela Leal; ANDRADE, Eli Iola Gurgel. **Judicialização do acesso a medicamentos no Estado de Minas Gerais, Brasil.** *Revista de Saúde Pública*, v. 45, n. 3, p. 590-598, 2011.

MARASCIULO, Antônio Carlos; CODEIRO, Benedito Carlos; STORB, Bernd Heinrich; BLATT, Carine Rachel. **Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde.** In: *Gestão da Assistência Farmacêutica*. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina, 2013.

MARI, Jair ; LEITAO, Raquel. **A epidemiologia da esquizofrenia.** *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 22, s. 1, p. 15-17, 2000.

MATHESON, S. L.; GREEN, M. J.; LOO, C.; CARR, V. J. **Quality assessment and comparison of evidence for electroconvulsive therapy and repetitive transcranial magnetic stimulation for schizophrenia: A systematic meta-review.** *Schizophrenia Research*, v. 118, p. 201-210, 2010.

MCEVOY, Joseph; LIEBERMAN, Jeffrey; STROUP, T. Scott *et al.* **Effectiveness of Clozapine Versus Olanzapine, Quetiapine, and Risperidone in Patients With Chronic Schizophrenia Who Did Not Respond to Prior Atypical Antipsychotic Treatment.** *American Journal of Psychiatry*, v. 163, n. 4, 2006.

MCEVOY, Joseph. **The Costs of Schizophrenia.** *Journal of Clinical Psychiatry*, v. 68, suppl. 14, p. 4-7, 2007.

MCGRAPH, John; SAHA, Sukanta; CHANT, David; WELHAN, Joy. **Schizophrenia: A Concise Overview of Incidence, Prevalence, and Mortality.** *Epidemiologic Reviews*, v. 30, 2008.

MCINTYRE, Roger; CRAGIN, Lael; SORENSEN, Sonja *et al.* **Comparison of the metabolic and economic consequences of long-term treatment of schizophrenia using ziprasidone, olanzapine, quetiapine and risperidone in Canada: a cost-effectiveness analysis.** *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, v. 16, p. 744-755, 2010.

MCQUADE, Robert; STOCK, Elyse; MARCUS, Ron *et al.* **A comparison of weight change during treatment with olanzapine or aripiprazole: results from a randomized, double-blind study.** *Journal of Clinical Psychiatry*, v. 65, supl. 18, p. 47-56, 2004.

MESSIAS, Erick; CHEN, Chen; EATON, William. **Epidemiology of Schizophrenia: Review of Findings and Myths.** *Psychiatric Clinics of North America*, v. 30, n. 3, p. 323-338, 2007.

MEIRELES, Cecília. **Romanceiro da Inconfidência.** Rio de Janeiro: Nova Aguilar S/A, 1977.

MOULD-QUEVEDO, Joaquín; CONTRERAS-HERNÁNDEZ, Iris; VERDUZCO, Wáscar *et al.* **Cost-effectiveness simulation analysis of schizophrenia at the Instituto Mexicano del Seguro Social: Assessment of typical and atypical antipsychotics.** *Revista de Psiquiatria y Salud Mental*, v. 2, n. 3, p. 108-118, 2009.

MORETTI-PIRES, Rodrigo Otávio. **Metodologia da Pesquisa.** In: Gestão da Assistência Farmacêutica. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina, 2013.

MÜLLER, Norbert; RIEDEL, Michael; SCHEPPACH, Constanze *et al.* **Beneficial Antipsychotic Effects of Celecoxib Add-On Therapy Compared to Risperidone Alone in Schizophrenia.** *American Journal of Psychiatry*, v. 159, p. 1029-1034, 2002.

NABER, D.; RIEDEL, M.; KLIMKE, A. *et al.* **Randomized double blind comparison of olanzapine vs. clozapine on subject well-being and clinical outcome in patients with schizophrenia.** *Acta Psychiatrica Scandinavica*, v. 111, p. 106-115, 2005.

NATIONAL Institute for Health and Care Excellence (NICE). **Psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management.** 2014. Disponível em: [guidance.nice.org.uk/cg178](http://guidance.nice.org.uk/cg178). Acesso em: 16/01/2014.

NETO, Ari Gadelha de Alencar Araripe; BRESSAN, Rodrigo Affonseca; FILHO, Geraldo Busatto. **Fisiopatologia da esquizofrenia: aspectos atuais.** *Revista de Psiquiatria Clínica*, v. 34, supl. 2, p. 198-203, 2007.

NEWCOMER, John; RATNER, Robert; ERIKSSON, Jan *et al.* **A 24-week, multicenter, open-label, randomized study to compare changes in glucose metabolism in patients with schizophrenia receiving treatment with olanzapine, quetiapine and risperidone.** *Journal of Clinical Psychiatry*, v. 70, n. 4, p. 487-499, 2009.

OBRADOVIC, M.; MRHAR, A.; KOS, M. **Cost-effectiveness of antipsychotics for outpatients with chronic schizophrenia.** *International Journal of Clinical Practice*, v. 61, n. 12, p. 1979-1988, 2007.

O'DAY, Ken; RAJAGOPALAN, Krithika; MEYER, Kellie *et al.* **Long-term cost-effectiveness of atypical antipsychotics in the treatment of adults with schizophrenia in the US.** *ClinicoEconomics and Outcomes Research*, v. 5, p. 459-470, 2013.

OLFSON, Mark; KING, Marissa; SCHOENBAUM, Michael. **Antipsychotic Treatment of Adults in the United States.** *Journal of Clinical Psychiatry*, v. 76, n. 10, p. 1346-1353, 2015.

OLIVEIRA, Michele Lessa. **Estimativa dos custos da obesidade para o Sistema Único de Saúde do Brasil.** 2013. 109 p. Tese (Doutorado em Nutrição Social) – Universidade de Brasília, Brasília.

OU, Jian-Jun; XU, Yi; CHEN, Hong-Hui *et al.* **Comparison of metabolic effects of ziprasidone versus olanzapine treatment in patients with first-episode schizophrenia.** *Psychopharmacology*, v. 225, p. 627-635, 2013.

OVERALL, John; GORHAM, Donald. **The Brief Psychiatric Rating Scale.** *Psychological Reports*, v. 10, p. 799-812, 1962.

PARK, Taehwan; KUNTZ, Karen M. **Cost-Effectiveness of Second-Generation Antipsychotics for the Treatment of Schizophrenia.** *Value in Health*, Elsevier, 2014, n. 17, p. 310-319.

PERRY, Henri. **Health for All Through Primary Health Care.** Johns Hopkins University [online], 2014. Disponível em: <https://class.coursera.org/healthforall-006>. Acesso em: 27/10/2014.

POLSKY, Daniel; DOSHI, Jalpa; BAUER, Mark; GLICK, Henry. **Clinical trial-based cost-effectiveness analyses of antipsychotic use.** *American Journal of Psychiatry*, v. 163, n. 12, p. 2047-56, 2006.

RASCATI, Karen L. **Introdução à Farmacoeconomia.** Porto Alegre: Artmed, 2010. 280 p.

REVICKI, Denis. **Methods of Pharmacoeconomic Evaluation of Psychopharmacology Therapies for Patients with Schizophrenia.** *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, v. 22, n. 4, 1997.

RIEDEL, Michael; MÜLLER, Norbert; SPELLMANN, Ilja *et al.* **Efficacy of olanzapine versus quetiapine on cognitive dysfunctions in patients with an acute episode of schizophrenia.** *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, v. 257, p. 402-412, 2007.

RODRIGUES, Laíse Sofia de Macedo. **Perfil e custos de hospitalização de pacientes com esquizofrenia no sistema único de saúde.** 2015. 97 p. Dissertação (Mestrado em Farmacoeconomia) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

ROSENHECK, Robert; LESLIE, Douglas; SINDELAR, Jody *et al.* **Cost-Effectiveness of Second-Generation Antipsychotics and Perphenazine in a Randomized Trial of Treatment for Chronic Schizophrenia.** *American Journal of Psychiatry*, v. 163, n. 12, 2006.

ROSENHECK, Robert; LESLIE, Douglas; SINT, Kyaw *et al.* **Cost-Effectiveness of Comprehensive, Integrated Care for First Episode Psychosis in the NIMH RAISE Early Treatment Program.** *Schizophrenia Bulletin*, 2016.

ROSENHECK, Robert; PERLICK, Deborah; BINGHAN, Stephen *et al.* **Effectiveness and Cost of Olanzapine and Haloperidol in the Treatment of Schizophrenia: A Randomized Controlled Trial.** *Journal of the American Medical Association*, v. 290, n. 20, 2003

SACCHETTI, Emilio; VALSECCHI, Paolo; PARRINELLO, Giovanni. **A randomized, flexible-dose, quasi-naturalistic comparison of quetiapine, risperidone, and olanzapine in the short-term treatment of schizophrenia: The QUERISOLA trial.** *Schizophrenia Research*, n. 98, p. 55-65, 2008.

SHAFTI, Saeed Shoja; GILANIPOOR, Mahsa. **A Comparative Study between Olanzapine and Risperidone in the Management of Schizophrenia.** *Schizophrenia Research and Treatment*, 2014.

SILVA, Everton Nunes; GALVÃO, Taís Freire; PEREIRA, Maurício Gomes; SILVA, Marcus Tolentino. **Estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde: roteiro para análise crítica.** *Revista Panamericana de Salud Pública*, v. 35, n. 3, 2014.

SIMPSON, G. M.; ANGUS, J. W. S. **A Rating Scale for Extrapiramidal Side Effects.** *Acta Psychiatrica Scandinavica*, v. 212, p. 11-19, 1970.

SIROTA, Pinkhas; PANNET, Irit; KOREN, Ady; TCHERNICHOVSKY, Eleonora. **Quetiapine versus olanzapine for the treatment of negative symptoms in patients with schizophrenia.** *Human Psychopharmacology Clinical and Experimental*, v. 21, p. 227-234, 2006.

SISMONDO, Sergio. **Pharmaceutical company funding and its consequences: a qualitative systematic review.** *Contemporary Clinical Trials*, v. 29, n. 2, p. 109-13, 2008.

STROUP, T.; LIEBERMAN, Jeffrey; MCEVOY, Joseph *et al.* **Effectiveness of olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia after discontinuing perphenazine: a CATIE study.** *The American Journal of Psychiatry*, v. 164, n. 3, p. 415-427, 2007.

STROUP, T. Scott; LIEBERMAN, Jeffrey; MCEVOY, Joseph *et al.* **Effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone in patients with chronic schizophrenia following discontinuation of a previous atypical antipsychotic.** *The American Journal of Psychiatry*, v. 163, n. 4, p. 611-22, 2006.

SUTTAJIT, Sirijit; SRISURAPANONT, Manit; XIA, Jun; SUTTAJIT, Siritree; MANEETON, Benchalak; MANEETON, Narong. **Quetiapine versus typical antipsychotic medications for schizophrenia.** *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013.

TARDY, M.; HUHN, M.; ENGEL, R.; LEUCHT, S. **Perphenazine versus low-potency first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia.** *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014a.

TARDY, Magdolna; HUHN, Maximilian; KISSLING, Werner; ENGEL, Rolf; LEUCHT, Stefan. **Haloperidol versus low-potency first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia.** *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014b.

TEIXEIRA, Hélio Janny. **Fundamentos de Administração.** Universidade de São Paulo [online], 2014. Disponível em: <http://www.veduca.com.br/play/7523>. Acesso em: 04/12/2014.

TIIHONEN, Jari; LÖNNQVIST, Jouko; WAHLBECK, Kristian *et al.* **11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study).** *Lancet*, v. 374, p. 620-627, 2009.

TOLLEFSON, Gary; BIRKETT, Martin; KIESLER, Gerilyn *et al.* **Double-blind comparison of olanzapine versus clozapine in schizophrenic patients clinically eligible for treatment with clozapine.** *Biological Psychiatry*, v. 49, p. 52-63, 2001.

TREEAGE. **TreeAge Pro 2009 User's Manual.** 2009.

TREEAGE. **TreeAge Pro 2012 User's Manual.** 2012. Disponível em: <http://installers.treeagesoftware.com/treeagepro/TP2012/TreeAgePro-2012-Manual.pdf>. Acesso em: 16/05/2015.

TREUR, M; BACA, E.; BOBES, J. *et al.* **The cost-effectiveness of paliperidone extended release in Spain.** *Journal of Medical Economics*, v. 15, supl. 1, p. 26-34, 2012.

TUNIS, Sandra; FARIES, Douglas; NYHUIS, Allen *et al.* **Cost-effectiveness of olanzapine as first-line treatment for schizophrenia: results from a randomized, open-label, 1-year trial.** *Value in Health*, v. 9, n. 2, p. 77-89, 2006.

TUNIS, Sandra; JOHNSTONE, Bryan; GIBSON, Joseph *et al.* **Changes in perceived health and functioning as a cost-effectiveness measure for olanzapina versus haloperidol treatment of schizophrenia.** *Journal of Clinical Psychiatry*, v. 60, suppl. 19, 1999.

TURRONE, Peter; KAPUR, Shitij; SEEMAN, Mary *et al.* **Elevation of Prolactin Levels by Atypical Antipsychotics.** *American Journal of Psychiatry*, v. 159, p. 133-135, 2002.

VIEIRA, Fabiola Sulpino. **Gasto do Ministério da Saúde com medicamentos: tendência dos programas de 2002 a 2007.** São Paulo: *Revista de Saúde Pública*, v.43, n.4, p. 674-681, 2009.

WEINBERGER, Daniel; HARRISON, Paul. **Schizophrenia.** Chichester: Wiley-Blackwell, 3 ed., 2011.

WEINMANN, Stefan; READ, John; ADERHOLD, Volkmar. **Influence of antipsychotics on mortality in schizophrenia: Systematic review.** *Schizophrenia Research*, v. 113, p. 1-11, 2009.

WORLD Health Organization (WHO). **Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10).** São Paulo: Universidade de São Paulo, 10 ed., 1997.

WORLD Health Organization (WHO). **Cost effectiveness and strategic planning (WHO-CHOICE): Cost-effectiveness thresholds.** Disponível em: [http://www.who.int/choice/costs/CER\\_thresholds/en/](http://www.who.int/choice/costs/CER_thresholds/en/). Acesso em: 29/06/2015.

WORLD Health Organization (WHO). **Schizophrenia and public health.** Geneva: World Health Organization, 1998.

YANG, Li; LI, Ming; TAO, Li-bo *et al.* **Cost-effectiveness of long-acting risperidone injection versus alternative atypical antipsychotic agents in patients with schizophrenia in China.** *Value in Health*, v. 12, suppl. 3, p. S66-S69, 2009.

YANK, Glenn; BENTLEY, Kia; HARGROVE, David. **The vulnerability-stress model of schizophrenia: advances in psychosocial therapy.** *American Journal of Orthopsychiatry*, v. 63, n. 1, 1993.

YORSHIS, Morris; GOTTLIEB, Jacques. **The genetic relationship of blood groups and schizophrenia.** *American Journal of Psychiatry*, 1934.

ZEIDLER, Jan; MAHLICH, Jörg; GREINER, Wolfgang; HERES, Stephan. **Cost effectiveness of paliperidone palmitate for the treatment of schizophrenia in Germany.** *Applied Health Economics and Health Policy*, v. 11, n. 5, p. 509-521, 2013.

ZHANG, Shufen; LAN, Guanghua. **Prospective 8-week trial on the effect of olanzapine, quetiapine, and aripiprazole on blood glucose and lipids among**

**individuals with first-onset schizophrenia.** *Shanghai Archives of Psychiatry*, v. 26, n. 6, p. 339-346, 2014.

ZUBIN, Joseph; SPRING, Bonnie. **Vulnerability—A New View of Schizophrenia.** *Journal of Abnormal Psychology*, v. 86, n. 2, p. 103-126, 1977.

## 9 APÊNDICES

### 9.1 Apêndice A – Características dos estudos incluídos

Estudo	País/Moeda	Data	Horizonte Temporal	Taxa de Desconto	Fármacos Comparados	Desfecho Avaliado	Financiamento
Rosenheck <i>et al.</i> (2006)	EUA/USD	Dados de ECR	18 meses	NA	Perfenazina Risperidona Quetiapina Ziprasidona Olanzapina	QALY	National Institute for Mental Health (EUA)
Tunis <i>et al.</i> (2006)	EUA/USD	Dados de ECR	1 ano	NA	Risperidona Olanzapina FGA	Dias com resposta positiva	Eli Lilly
Bounthavong & Okamoto (2007)	EUA/USD	Modelo de análise de decisão	16 semanas	NA	Haloperidol Risperidona Olanzapina	Melhora (>20% PANSS)	ND
Obradovic <i>et al.</i> (2007)	Eslôvênia/EUR	Modelo de análise de decisão	1 ano	NA	Haloperidol Haloperidol LAI Risperidona Aripiprazol Amisulprida Olanzapina Ziprasidona Quetiapina Risperidona LAI	Remissão	Não financiado
Colombo <i>et al.</i> (2008)	Itália/EUR	Modelo de análise de decisão	5 anos	3%	Aripiprazol Olanzapina	Eventos evitados	Bristol-Myers Squibb
Cooper <i>et al.</i> (2008)	Canadá/CAD	Dados de estudo observacional	1 ano	NA	Risperidona Olanzapina	O tratamento foi considerado efetivo quando o paciente ficou por 365 dias sem internação	Janssen-Cilag

Edwards <i>et al.</i> (2008)	EUA/USD	Modelo de análise de decisão	1 ano	NA	Aripiprazol Olanzapina Paliperidona ER Quetiapina Risperidona Ziprasidona	Recalças evitadas	Janssen-Cilag
Geitona <i>et al.</i> (2008)	Grécia/EUR	Modelo de análise de decisão	1 ano	NA	Paliperidona ER Risperidona Olanzapina Quetiapina Aripiprazol Ziprasidona	Dias de estabilidade	Janssen-Cilag
Knapp <i>et al.</i> (2008)	Vários/GBP	Dados de estudo observacional	1 ano	NA	Olanzapina Quetiapina Amisulprida Risperidona Clozapina FGA	QALY	Eli Lilly
De Ridder & De Graeve (2009)	Belgica/EUR	Dados de estudo observacional	2 anos	3%	Risperidona Olanzapina	QALY	Eli Lilly
Furiak <i>et al.</i> (2009)	EUA/USD	Modelo de análise de decisão	1 ano	NA	Olanzapina Ziprasidona Risperidona Quetiapina Aripiprazol	QALY	Eli Lilly
Lindner <i>et al.</i> (2009)	Brasil/USD	Modelo de Markov	5 anos	3%	Haloperídol Risperidona Olanzapina	QALY	Ministério da Saúde e CNPq
Mould-Quevedo <i>et al.</i> (2009)	México/MXN	Modelo de Markov	1 ano	NA	Ziprasidona Olanzapina Risperidona Clozapina Haloperídol	Meses livres de sintomas psicóticos	Pfizer
Yang <i>et al.</i> (2009)	China/RMB	Modelo de análise de	2 anos	3%	Risperidona LAI Olanzapina	Resposta clínica	Janssen-Cilag



Risperidona LAI  
 Olanzapina  
 Risperidona  
 Zuclopentixol LAI  
 Olanzapina LAI  
 Típicos Oraís  
 Atípicos Oraís

Típicos  
 Risperidona  
 Olanzapina  
 Clozapina

15 anos ao final da vida 3%

Modelo de Markov

Vietnam/Int\$

Anh et al. (2015)

None

DALY

None

NA = Não se aplica; ND = Não disponível; DALY = Anos de vida ajustados pela incapacidade; ECR = Ensaio Clínico Randomizado; QALY = Anos de vida ajustados pela qualidade; PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale

**9.2 Apêndice B – Comparação das RCEI para todos os medicamentos incluídos nos estudos**

Medicamento 1		Medicamento 2			
	Haloperidol	Risperidona	Quetiapina	Ziprasidona	Olanzapina
<b>Risperidona</b>	RIS dominante(1-5) 39,890.33 US\$/QALY(6) 5,378.77 €/remissão(7) HAL dominante(7)	RIS dominante(7-12) 8,785.71 US\$/QALY(13) 85,747.13 £/QALY(14) 57,540.00 €/QALY(5)			
<b>Quetiapina</b>	HAL dominante(7) ZIP dominante(2)		ZIP dominante(7, 10-12)		
<b>Ziprasidona</b>	ZIP dominante(2)	RIS dominante(7-10, 12) 16,333.33 US\$/QALY(13) 218,060 C\$/QALY(11)	QUE dominante(8, 13) 3,040.00 €/dia estáve(9)		



qualidade; QUE = Quetiapina; RIS = Risperidona; ZIP = Ziprasidona.

## REFERÊNCIAS

- Bounthavong M, Okamoto MP. Decision analysis model evaluating the cost-effectiveness of risperidone, olanzapine and haloperidol in the treatment of schizophrenia. *Journal of evaluation in clinical practice*. 2007;13(3):453-60. Epub 2007/05/24.
- Mould-Quevedo J, Contreras-Hernandez I, Verdusco W, Mejia-Arangure JM, Garduno-Espinosa J. Cost-effectiveness simulation analysis of schizophrenia at the Instituto Mexicano del Seguro Social: Assessment of typical and atypical antipsychotics. *Revista de psiquiatria y salud mental*. 2009;2(3):108-18. Epub 2009/07/01.
- Lindström E, Eberhard J, Fors BM, Hansen K, Sapin C. A pharmacoeconomic analysis of sertindole in the treatment of schizophrenia in Sweden. *Nordic journal of psychiatry*. 2011;65(6):403-13.
- Garcia-Ruiz AJ, Perez-Costillas L, Montesinos AC, Alcalde J, Oyaguez I, Casado MA. Cost-effectiveness analysis of antipsychotics in reducing schizophrenia relapses. *Health economics review*. 2012;2(1):8. Epub 2012/07/26.
- Zeidler J, Mahlich J, Greiner W, Heres S. Cost effectiveness of paliperidone palmitate for the treatment of schizophrenia in Germany. *Applied health economics and health policy*. 2013;11(5):509-21. Epub 2013/08/27.
- Lindner LM, Marasciulo AC, Farias MR, Grohs GE. Economic evaluation of antipsychotic drugs for schizophrenia treatment within the Brazilian Healthcare System. *Revista de Saúde Pública* 2009;43:62-9.
- Obrodovic M, Mirhar A, Kos M. Cost-effectiveness of antipsychotics for outpatients with chronic schizophrenia. *International journal of clinical practice*. 2007;61(12):1979-88. Epub 2007/11/14.
- Edwards NC, Pesa J, Meletiche DM, Engelhart L, Thompson AK, Sherr J, et al. One-year clinical and economic consequences of oral atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Current medical research and opinion*. 2008;24(12):3341-55. Epub 2008/10/29.
- Geitona M, Kousoulakou H, Ollandezos M, Athanasakis K, Papanicolaou S, Kyriopoulos I. Costs and effects of paliperidone extended release compared with alternative oral antipsychotic agents in patients with schizophrenia in Greece: a cost effectiveness study (Structured abstract). *Annals of general psychiatry* [Internet]. 2008; 7:16(2). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/cochrane/celed/articles/NHSEED-22008101985/frame.html>.
- Furiak N, Ascher-Svanum H, Klein R, Smolen L, Lawson A, Conley R, et al. Cost-effectiveness model comparing olanzapine and other oral atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia in the United States (Structured abstract). *Cost Effectiveness and Resource Allocation* [Internet]. 2009; 7(1). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/cochrane/celed/articles/NHSEED-22009101833/frame.html>.
- McIntyre RS, Cragin L, Sorensen S, Naci H, Baker T, Roussy J-P. Comparison of the metabolic and economic consequences of long-term treatment of schizophrenia using ziprasidone, olanzapine, quetiapine and risperidone in Canada: A cost-effectiveness analysis. *Journal of evaluation in clinical practice*. 2010;16(4):744-55.
- O'Day K, Rajagopalan K, Meyer K, Pikalov A, Loebel A. Long-term cost-effectiveness of atypical antipsychotics in the treatment of adults with schizophrenia in the US. *ClinicoEconomics and outcomes research* : CEOR. 2013;5:459-70. Epub 2013/09/21.
- Rosenheck RA, Leslie DL, Sindelar J, Miller EA, Lin H, Stroup TS, et al. Cost-effectiveness of second-generation antipsychotics and perphenazine in a randomized trial of treatment for chronic schizophrenia. *The American journal of psychiatry*. 2006;163(12):2080-9.
- Knapp M, Windmeijer F, Brown J, Kontodimas S, Tziiveleki S, Haro JM, et al. Cost-utility analysis of treatment with olanzapine compared with other antipsychotic treatments in patients with schizophrenia in the pan-European SOHO study. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(4):341-58. Epub 2008/03/29.
- Tunis SL, Faries DE, Nyhuis AW, Kinon BJ, Ascher-Svanum H, Aquila R. Cost-effectiveness of olanzapine as first-line treatment for schizophrenia: results from a randomized, open-label, 1-year trial. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2006;9(2):77-89. Epub

- 2006/04/22.
16. Kim K, Aas E. Cost-effectiveness analysis of olanzapine and risperidone in Norway. *The journal of mental health policy and economics*. 2011;14(3):125-35. Epub 2011/11/26.
17. Cooper D, Moisan J, Abdous B, Gregoire JP. A population-based cost-effectiveness analysis of olanzapine and risperidone among ambulatory patients with schizophrenia. *The Canadian journal of clinical pharmacology = Journal canadien de pharmacologie clinique*. 2008;15(3):e385-97. Epub 2008/10/28.
18. Anh NQ, Linh BN, Ha NT, Phanthunane P, Huong NT. Schizophrenia interventions in Vietnam: primary results from a cost-effectiveness study. *Glob Public Health*. 2015;10 Suppl 1:S21-39. Epub 2014/12/09.
19. De Ridder A, De Graeve D. Comparing the cost effectiveness of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia using the net-benefit regression approach. *Pharmacoeconomics*. 2009;27(1):69-80. Epub 2009/01/31.
20. Ascher-Svanum H, Furiak NM, Lawson AH, Klein TM, Smolen LJ, Conley RR, et al. Cost-effectiveness of several atypical antipsychotics in orally disintegrating tablets compared with standard oral tablets in the treatment of schizophrenia in the United States. *Journal of medical economics*. 2012;15(3):531-47. Epub 2012/02/07.
21. Yang L, Li M, Tao L-b, Zhang M, Nicholl MD, Dong P. Cost-effectiveness of long-acting risperidone injection versus alternative atypical antipsychotic agents in patients with schizophrenia in China. *Value in Health*. 2009;12(Suppl 3):S66-S9.
22. Colombo G, Caruggi M, Matteo S, Rossi A. An economic evaluation of aripiprazole vs olanzapine adapted to the Italian setting using outcomes of metabolic syndrome and risk for diabetes in patients with schizophrenia (Structured abstract). *Neuropsychiatric disease and treatment [Internet]*. 2008; 4(5):[967-76 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1533-0347.2009.01699.frame.html>.
23. Treur M, Baca E, Bobes J, Canas F, Salvador L, Gonzalez B, et al. The cost-effectiveness of paliperidone extended release in Spain. *Journal of medical economics*. 2012;15 Suppl 1:26-34. Epub 2012/09/29.
24. Ascher-Svanum H, Stensland MD, Peng X, Faries DE, Stauffer VL, Osuntokun OO, et al. Cost-effectiveness of olanzapine vs. aripiprazole in the treatment of schizophrenia. *Current medical research and opinion*. 2011;27(1):115-22. Epub 2010/11/30.

### 9.3 Apêndice C - Comparação das RCEI para retirando os medicamentos dos financiadores dos estudos

		Medicamento 2			
		Haloperidol	Risperidona	Quetiapina	Olanzapina
Medicamento 1	<b>Risperidona</b>	RIS dominante(1-3) 39,890.33 US\$/QALY(4) 5,378.77 €/remissão(5) HAL dominante(5)			
	<b>Quetiapina</b>	31,626.67 €/QALY(6)	RIS dominante(5, 7-9) 8,785.71 US\$/QALY(10)		
	<b>Ziprasidona</b>	HAL dominante(5)	85,747.13 £/QALY(11) RIS dominante(5, 7, 9)	ZIP dominante(5, 7, 9)	

			16.333.33 US\$/QALY(10)	QUE dominante(10, 12) 3.040,00 €/dia estável(13)		
<b>Olanzapina</b>	OLA dominante(1, 2)	OLA dominante(10, 15)	OLA dominante(5, 9, 13)	OLA dominante(5, 10, 12, 13)		
	8,008.57 €/remissão(5)	RIS dominante(1-3, 8, 16)	QUE dominante(8)			
	119,704.24 US\$/QALY(4)	8,911.57 €/remissão(5)	224,000.00 US\$/QALY(10)	6,271.51 US\$/hospitalização evitada(9)		
	41,411.76 SEK/QALY(3)	47,922.08 US\$/hospitalização evitada(9)	108,825.00 €/QALY(6)			
	3,554.55 €/QALY(6)	1,329,394.88 US\$/QALY(4)	42,50 US\$/dia estável(12)			
	23,621 €/QALY(14)		343,826.59 RMB/resposta(17)			
<b>Clozapina</b>	CLO dominante(2)	7,859.78 £/QALY(11)	CLO dominante(11)		CLO dominante(2)	
		384,513.48 MEX\$/mês livre de sintomas(2)			21,451.30 \$/DALY revertido(16)	
<b>Aripiprazol</b>	14,350.23 €/remissão(5)	RIS dominante(3, 7, 9, 18)	ARI dominante(5, 7)	ARI dominante(5)	ARI dominante(19)	
	315,625.00 SEK/QALY(3)	31,396.00 €/remissão(5)	QUE dominante(9, 12)	ZIP dominante(9, 13)	OLA dominante(3, 9, 12-14)	
	94,558 €/QALY(14)		244,76 €/dia estável(13)	75.00 US\$/dia estável(12)	3,951.72 €/remissão(5)	
				94,500.00 US\$/QALY(7)		

ARI = Aripiprazol; CLO = Clozapina; DALY = Anos de vida ajustados pela incapacidade; HAL = Haloperidol; OLA = Olanzapina; QALY = Anos de vida ajustados pela qualidade; QUE = Quetiapina; RIS = Risperidona; ZIP = Ziprasidona.

#### REFERÊNCIAS

- Bounthavong M, Okamoto MP. Decision analysis model evaluating the cost-effectiveness of risperidone, olanzapine and haloperidol in the treatment of schizophrenia. Journal of evaluation in clinical practice. 2007;13(3):453-60. Epub 2007/05/24.
- Mould-Quevedo J, Contreras-Hernandez I, Verduzco W, Mejia-Arangure JM, Garduno-Espinosa J. Cost-effectiveness simulation analysis of schizophrenia at the Instituto Mexicano del Seguro Social: Assessment of typical and atypical antipsychotics. Revista de psiquiatria y salud mental. 2009;2(3):108-18. Epub 2009/07/01.
- Lindström E, Eberhard J, Fors BM, Hansen K, Sapin C. A pharmacoeconomic analysis of sertindole in the treatment of schizophrenia in Sweden. Nordic journal of psychiatry.

- 2011;65(6):403-13.
4. Lindner LM, Marasciulo AC, Farias MR, Grohs GE. Economic evaluation of antipsychotic drugs for schizophrenia treatment within the Brazilian Healthcare System. *Revista de Saude Pública* 2009;43:62-9.
  5. Obradovic M, Mrhar A, Kos M. Cost-effectiveness of antipsychotics for outpatients with chronic schizophrenia. *International journal of clinical practice*. 2007;61(12):1979-88. Epub 2007/11/14.
  6. Zeidler J, Mahlich J, Greiner W, Heres S. Cost effectiveness of paliperidone palmitate for the treatment of schizophrenia in Germany. *Applied health economics and health policy*. 2013;11(5):509-21. Epub 2013/08/27.
  7. Furiak N, Ascher-Svanum H, Klein R, Smolen L, Lawson A, Conley R, et al. Cost-effectiveness model comparing olanzapine and other oral atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia in the United States (Structured abstract). *Cost Effectiveness and Resource Allocation* [Internet]. 2009; 7(1). Available from: <http://online.library.wiley.com/doi/cochrane/celed/articles/NHSEED-22009101833/frame.html>.
  8. McIntyre RS, Cragin L, Sorensen S, Naci H, Baker T, Roussy J-P. Comparison of the metabolic and economic consequences of long-term treatment of schizophrenia using ziprasidone, olanzapine, quetiapine and risperidone in Canada: A cost-effectiveness analysis. *Journal of evaluation in clinical practice*. 2010;16(4):744-55.
  9. O'Day K, Rajagopalan K, Meyer K, Pikalov A, Loebel A. Long-term cost-effectiveness of atypical antipsychotics in the treatment of adults with schizophrenia in the US. *ClinicoEconomics and outcomes research* : CEOR. 2013;5:459-70. Epub 2013/09/21.
  10. Rosenheck RA, Leslie DL, Sindelar J, Miller EA, Lin H, Stroup TS, et al. Cost-effectiveness of second-generation antipsychotics and perphenazine in a randomized trial of treatment for chronic schizophrenia. *The American journal of psychiatry*. 2006;163(12):2080-9.
  11. Knapp M, Windmeijer F, Brown J, Kontodimas S, Tziveleki S, Haro JM, et al. Cost-utility analysis of treatment with olanzapine compared with other antipsychotic treatments in patients with schizophrenia in the pan-European SOHO study. *PharmacoEconomics*. 2008;26(4):341-58. Epub 2008/03/29.
  12. Edwards NC, Pesa J, Meletiche DM, Engelhart L, Thompson AK, Sheir J, et al. One-year clinical and economic consequences of oral atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Current medical research and opinion*. 2008;24(12):3341-55. Epub 2008/10/29.
  13. Geitona M, Kousoulakou H, Ollandezos M, Athanasakis K, Papanicolaou S, Kyriopoulos I. Costs and effects of paliperidone extended release compared with alternative oral antipsychotic agents in patients with schizophrenia in Greece: a cost effectiveness study (Structured abstract). *Annals of general psychiatry* [Internet]. 2008; 7:16(2). Available from: <http://online.library.wiley.com/doi/cochrane/celed/articles/NHSEED-22008101985/frame.html>.
  14. Garcia-Ruiz AJ, Perez-Costillas L, Montesinos AC, Alcalde J, Oyaguez I, Casado MA. Cost-effectiveness analysis of antipsychotics in reducing schizophrenia relapses. *Health economics review*. 2012;2(1):8. Epub 2012/07/26.
  15. Kim K, Aas E. Cost-effectiveness analysis of olanzapine and risperidone in Norway. *The journal of mental health policy and economics*. 2011;14(3):125-35. Epub 2011/11/26.
  16. Anh NQ, Linh BN, Ha NT, Phanthunane P, Huong NT. Schizophrenia interventions in Vietnam: primary results from a cost-effectiveness study. *Glob Public Health*. 2015;10 Suppl 1:S21-39. Epub 2014/12/09.
  17. Yang L, Li M, Tao L-b, Zhang M, Nicholl MD, Dong P. Cost-effectiveness of long-acting risperidone injection versus alternative atypical antipsychotic agents in patients with schizophrenia in China. *Value in Health*. 2009;12(Suppl 3):S66-S9.
  18. Ascher-Svanum H, Furiak NM, Lawson AH, Klein TM, Smolen LJ, Conley RR, et al. Cost-effectiveness of several atypical antipsychotics in orally disintegrating tablets compared with standard oral tablets in the treatment of schizophrenia in the United States. *Journal of medical economics*. 2012;15(3):531-47. Epub 2012/02/07.
  19. Treur M, Baca E, Bobes J, Canas F, Salvador L, Gonzalez B, et al. The cost-effectiveness of paliperidone extended release in Spain. *Journal of medical economics*. 2012;15 Suppl 1:26-34. Epub 2012/09/29.

## 9.4 Apêndice D - Comparação das RCEI somente para estudos de custo-utilidade

		Medicamento 2				
	Haloperidol	Risperidona	Quetiapina	Ziprasidona	Olanzapina	
<b>Risperidona</b>	RIS dominante(1-3) 39.890.33 US\$/QALY(4) 31,626.67 €/QALY(3)					
<b>Quetiapina</b>		RIS dominante(5, 6) 8,785.71 US\$/QALY(7) 85,747.13 £/QALY 57,540.00 €/QALY(3)				
<b>Ziprasidona</b>		RIS dominante(5) 16,333.33 US\$/QALY(7) 218,060 C\$/QALY(6)	ZIP dominante(5, 6) QUE dominante(7)			
<b>Olanzapina</b>	119,704.24 US\$/QALY(4) 41,411.76 SEK/QALY(1) 3,554.55 €/QALY(3) 23,621 €/QALY(2)	OLA dominante(5, 7) RIS dominante(1, 6, 8) 5,779.15 €/QALY(9) 43,466.67 US\$/QALY(10) 50,652.17 €/QALY(2) 38,890.91 €/QALY(3) 5,156 €/QALY(11) 1,329,394.88 US\$/QALY(4)	OLA dominante(5, 11) QUE dominante(6) 224,000.00 US\$/QALY(7) 108,825.00 €/QALY(3)	OLA dominante(5, 7) ZIP dominante(6)		
<b>Clozapina</b>		7,859.78 £/QALY(11) 58,618.05 \$/DALY averted(8)	CLO dominante(11)		775 £/QALY(11) 21,451.30 \$/DALY averted(8)	

Medicamento 1

<b>Aripiprazol</b>	315,625.00 SEK/QALY(1)	RIS dominante(1, 5, 10) 361,428.57 €/QALY(2)	ARI dominante(5)	94,500.00 US\$/QALY(5)	ARI dominante(12) OLA dominante(1, 2, 5, 10, 13)
--------------------	---------------------------	-------------------------------------------------	------------------	------------------------	--------------------------------------------------------

ARI = Aripiprazol; CLO = Clozapina; DALY = Anos de vida ajustados pela incapacidade; HAL = Haloperidol; OLA = Olanzapina; QALY = Anos de vida ajustados pela qualidade; QUE = Quetiapina; RIS = Risperidona; ZIP = Ziprasidona.

#### REFERÊNCIAS

- Lindström E, Eberhard J, Fors BM, Hansen K, Sapin C. A pharmacoeconomic analysis of sertindole in the treatment of schizophrenia in Sweden. *Nordic journal of psychiatry*. 2011;65(6):403-13.
- García-Ruiz AJ, Pérez-Costillas L, Montesinos AC, Alcalde J, Oyaguez I, Casado MA. Cost-effectiveness analysis of antipsychotics in reducing schizophrenia relapses. *Health economics review*. 2012;2(1):8. Epub 2012/07/26.
- Zeidler J, Mahlich J, Greiner W, Heres S. Cost effectiveness of paliperidone palmitate for the treatment of schizophrenia in Germany. *Applied health economics and health policy*. 2013;11(5):509-21. Epub 2013/08/27.
- Lindner LM, Marasciulo AC, Farias MR, Grohs GE. Economic evaluation of antipsychotic drugs for schizophrenia treatment within the Brazilian Healthcare System. *Revista de Saúde Pública* 2009;43:62-9.
- Furiak N, Ascher-Svanum H, Klein R, Smolen L, Lawson A, Conley R, et al. Cost-effectiveness model comparing olanzapine and other oral atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia in the United States (Structured abstract). *Cost Effectiveness and Resource Allocation* [Internet]. 2009; 7(1). Available from: <http://online.librar.wiley.com/doi/cochrane/celed/articles/NHSEED-22009101833/frame.html>.
- McIntyre RS, Cragin L, Sorensen S, Naci H, Baker T, Roussy J-P. Comparison of the metabolic and economic consequences of long-term treatment of schizophrenia using ziprasidone, olanzapine, quetiapine and risperidone in Canada: A cost-effectiveness analysis. *Journal of evaluation in clinical practice*. 2010;16(4):744-55.
- Rosenheck RA, Leslie DL, Sindelar J, Miller EA, Lin H, Stroup TS, et al. Cost-effectiveness of second-generation antipsychotics and perphenazine in a randomized trial of treatment for chronic schizophrenia. *The American journal of psychiatry*. 2006;163(12):2080-9.
- Anh NQ, Linh BN, Ha NT, Phanthunane P, Huong NT. Schizophrenia interventions in Vietnam: primary results from a cost-effectiveness study. *Glob Public Health*. 2015;10 Suppl 1:S21-39. Epub 2014/12/09.
- De Ridder A, De Graeve D. Comparing the cost effectiveness of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia using the net-benefit regression approach. *PharmacoEconomics*. 2009;27(1):69-80. Epub 2009/01/31.
- Ascher-Svanum H, Furiak NM, Lawson AH, Klein TM, Smolen LJ, Conley RR, et al. Cost-effectiveness of several atypical antipsychotics in orally disintegrating tablets compared with standard oral tablets in the treatment of schizophrenia in the United States. *Journal of medical economics*. 2012;15(3):531-47. Epub 2012/02/07.
- Knapp M, Windmeijer F, Brown J, Kontodimas S, Tziivelekis S, Haro JM, et al. Cost-utility analysis of treatment with olanzapine compared with other antipsychotic treatments in patients with schizophrenia in the pan-European SOHO study. *PharmacoEconomics*. 2008;26(4):341-58. Epub 2008/03/29.
- Treuer M, Baca E, Bobes J, Canas F, Salvador L, Gonzalez B, et al. The cost-effectiveness of paliperidone extended release in Spain. *Journal of medical economics*. 2012;15 Suppl 1:26-34. Epub 2012/09/29.
- Ascher-Svanum H, Stensland MD, Peng X, Faries DE, Stauffer VL, Osuntokun OO, et al. Cost-effectiveness of olanzapine vs. aripiprazole in the treatment of schizophrenia. *Current medical research and opinion*. 2011;27(1):115-22. Epub 2010/11/30.



## 10 ANEXOS

### 10.1 Anexo A – Pareceres dos Comitês de Ética

Plataforma Brasil - Ministério da Saúde

Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais - FHEMIG

#### PROJETO DE PESQUISA

**Título:** Avaliação farmacoeconômica e farmacoepidemiológica de neurolépticos atípicos no Sistema Único de Saúde

**Pesquisador:** Cristina Mariano Ruas Brandão

**Versão:** 1

**Instituição:** Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais  
- FHEMIG

**CAAE:** 01934812.8.0000.5119

#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

**Número do Parecer:** 9148

**Data da Relatoria:** 27/03/2012

##### **Apresentação do Projeto:**

- Os autores encaminharam projeto bem redigido, consistente e com bibliografia atualizada. O estudo é devidamente justificado, tendo em vista que a esquizofrenia apresenta alta prevalência, e, o seu tratamento medicamentoso, bem como as internações representam altos custos para o sistema de saúde.

##### **Objetivo da Pesquisa:**

- Realizar a avaliação custo-efetividade das terapias disponíveis para o tratamento da esquizofrenia crônica;
- Descrever a eficácia e relação custo-efetividade dos neurolépticos típicos e atípicos no Brasil.

##### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

- RISCOS: riscos mínimos pois trata-se de estudo retrospectivo.
- BENEFÍCIOS: identificar do ponto de vista farmacoeconômico o impacto da terapêutica com antipsicóticos atípicos.

##### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

- Projeto: Relevante, pertinente e de valor científico;
- Metodologia: Adequada para se alcançar o objetivo proposto;
- Currículos: Com competência reconhecida para a condução do estudo;
- Cronograma: Adequado;
- Aspectos Éticos: O projeto cumpre a Res. 196/1996 do CNS-MS.

##### **Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

- Projeto: devidamente descrito;
- TCLE: Justificada a dispensa deste;
- FR: devidamente preenchida e assinada;
- Parecer da GEP: devidamente anexado e aprovado.

##### **Recomendações:**

- Enviar semestralmente ao CEP-FHEMIG os relatórios parciais e/ou final da pesquisa.

##### **Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

- O estudo pode ser realizado sem restrições.

BELO HORIZONTE, 28 de Março de 2012

  
Vanderson Assis Romualdo

Coordenador

Assinado por: Comitê de Ética em Pesquisa / FHEMIG

Vanderson Assis Romualdo

**PARECER TÉCNICO 031/2012**

SIPRO: Não se aplica  
De: DIGEPE/Gerência de Ensino e Pesquisa  
Para: NAP / ADC  
Data: Belo Horizonte, 26 de março de 2012.

Projeto de Pesquisa: "Avaliação farmacoeconômica e farmacoepidemiológica de neurolépticos atípicos no Sistema de Único de Saúde"  
Unidade: ADC  
PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Cristina Mariano Ruas Brandão

Ilmo. Coordenador do NAP / ADC,

O projeto foi corretamente apresentado em uma cópia impressa e uma em CD-ROM; *Check-list* preenchido e assinado pelo pesquisador, diretora da DIEST e coordenador do NAP; Folha de Rosto preenchida e assinada pelo pesquisador responsável; link do Currículo *Lattes* dos pesquisadores envolvidos.

A pesquisadora responsável é servidora e líder do Grupo de Pesquisa em Economia da Saúde e o estudo se enquadra em linha de pesquisa prioritária para a Fhemig. O projeto de pesquisa será conduzido em parceria com pesquisadores de programas de pós-graduação da UFMG.

Inicialmente, o grupo de pesquisa pretende realizar uma revisão sistemática da literatura sobre o tratamento da esquizofrenia. Em seguida, pretende comparar o custo-efetividade dos diferentes tratamentos em uso no SUS. Os custos de hospitalização serão compostos utilizando o sistema de custeio ABC – *Activity-Based Costing* após consulta aos prontuários de pacientes internados na Rede Fhemig de saúde mental entre 2010 e 2011.

Trata-se de estudo que será submetido ao Edital Universal da Fapemig para obtenção de recursos, sem ônus para a Fhemig. Não há risco estratégico para a instituição nem potencial de patente. O cronograma está adequado à metodologia.

O projeto de pesquisa está bem escrito, sem problemas metodológicos. Recomendo sua realização na Rede Fhemig e parablenho os pesquisadores por essa iniciativa.

Parte da metodologia inclui vistas ao prontuário de pacientes internados e por isso deverá ser submetido ao CEP. Solicito que os pesquisadores sejam orientados a realizar o *Upload* deste parecer na Plataforma Brasil / CONEP juntamente com o *Check-list* assinado, a Folha de Rosto assinada pelo(a) titular da DIGEPE, o TCLE e o projeto de pesquisa completo (.pdf ou .doc) contendo os instrumentos de coleta de dados e a lista de pesquisadores com o link dos respectivos currículos *Lattes*.

Atenciosamente,



Deise Campos Cardoso Afonso  
FHEMIG/DIGEPE/Gerência de Ensino e Pesquisa  
Núcleo de Apoio ao Pesquisador – (31)3239-9545



FUNDAÇÃO HOSPITALAR DO  
ESTADO DE MINAS GERAIS -  
FHEMIG



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Avaliação farmacoeconômica e farmacoepidemiológica de neurolépticos atípicos no Sistema Único de Saúde

**Pesquisador:** Cristina Mariano Ruas Brandão

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 01934812.8.0000.5119

**Instituição Proponente:** Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais - FHEMIG

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 491.925

**Data da Relatoria:** 12/12/2013

**Apresentação do Projeto:**

Estudo já apreciado por este CEP e aprovado em 27/03/2012 com o Número do Parecer: 9148.

**Objetivo da Pesquisa:**

O objetivo da emenda é a ampliação dos locais de estudo, antes restrita ao Hospital Galba Veloso, para o Instituto Raul Soares e Hospital Psiquiátrico de Barbacena.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

- RISCOS: o estudo apresenta baixos riscos, pois se baseia em coleta de dados via prontuários e não há intervenção.
- BENEFÍCIOS: não há benefícios diretos para os pacientes envolvidos, mas há benefícios para a comunidade científica em geral e para a FHEMIG.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

- Projeto: Relevante, pertinente e de valor científico;
- Metodologia: Adequada para se alcançar o objetivo proposto;
- Currículos: Com competência reconhecida para a condução do estudo;
- Cronograma: Adequado;

**Endereço:** Alameda Vereador Álvaro Celso, 100

**Bairro:** Bairro Santa Efigênia **CEP:** 50.150-260

**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3230-0552 **Fax:** (31)3230-0532 **E-mail:** cep@fhemig.mg.gov.br



FUNDAÇÃO HOSPITALAR DO  
ESTADO DE MINAS GERAIS -  
FHEMIG



Continuação do Parecer: 491.928

- Aspectos Éticos: O projeto cumpre a Res.466/2012 do CNS-MS.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

- Projeto: devidamente descrito;
- TCLE: justificada a dispensa do termo;
- Parecer GEP: Aprovado;
- FR: devidamente preenchida e assinada.

**Recomendações:**

- Enviar semestralmente ao CEP-FHEMIG os relatórios parciais e/ou final da pesquisa via Plataforma Brasil.
- Entrar em contato com o NEP do IRS e do CHPB e seguir a tramitação interna das unidades.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

- O estudo pode ser realizado do ponto de vista ético, porém necessita da autorização dos responsáveis pelas unidades.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

BELO HORIZONTE, 12 de Dezembro de 2013

---

Assinador por:  
Vanderson Assis Romualdo  
(Coordenador)

Endereço: Alameda Vereador Álvaro Celso, 100  
Bairro: Bairro Santa Efigênia CEP: 50.150-260  
UF: MG Município: BELO HORIZONTE  
Telefone: (31)3239-9552 Fax: (31)3239-9552 E-mail: cep@fhemig.mg.gov.br