

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

**REINTERNAÇÕES PSIQUIÁTRICAS E USO DE ANTIPSICÓTICOS NO
TRATAMENTO DE PACIENTES COM TRANSTORNOS MENTAIS GRAVES**

Ronaldo Portela

Belo Horizonte
2021

Ronaldo Portela

**REINTERNAÇÕES PSIQUIÁTRICAS E USO DE ANTIPSICÓTICOS NO
TRATAMENTO DE PACIENTES COM TRANSTORNOS MENTAIS GRAVES**

Tese a ser apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Área de concentração: Medicamentos e Assistência Farmacêutica

Linha de Pesquisa: Farmacoeconomia

Orientadora: Prof. Dra. Cristina Mariano Ruas

Coorientador: Prof. Dr. Helian Nunes de Oliveira

Belo Horizonte
2021

P843r Portela, Ronaldo.
Reinternações psiquiátricas e uso de antipsicóticos no tratamento de pacientes com transtornos mentais graves / Portela Ronaldo. – 2021.
140 f. : il.

Orientadora: Cristina Mariano Ruas.
Coorientador: Helian Nunes de Oliveira.

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

1. Transtornos mentais – Teses. 2. Saúde mental – Teses. 3. Farmacoepidemiologia – Teses. 4. Antipsicóticos – Teses. 5. Pacientes – Teses. 6. Sistema Único de Saúde – Teses. I. Ruas, Cristina Mariano. II. Oliveira, Helian Nunes de. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. IV. Título.

CDD: 616.89



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

FOLHA DE APROVAÇÃO

REINTERNAÇÕES PSIQUIÁTRICAS E USO DE ANTIPSICÓTICOS NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM TRANSTORNOS MENTAIS GRAVES.

RONALDO PORTELA

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

Aprovada em 16 de DEZEMBRO de 2021, pela banca constituída pelos membros:

Profa. Cristina Mariano Ruas -Orientadora (FAFAR-UFMG)
Prof. Helian Nunes de Oliveira (Faculdade de Medicina-UFMG)
Profa. Elaine Leandro Machado (Faculdade de Medicina-UFMG)
Profa. Juliana Alvares Teodoro (FAFAR-UFMG)
Prof. Francisco de Assis Moura (UFOP)
Prof. Fernando Machado Vilhena Dias (Faculdade de Medicina-UFMG)
Prof. Carlos Eduardo Leal Vidal (Faculdade de Medicina de Barbacena - FAME)



Documento assinado eletronicamente por Carlos Eduardo Leal Vidal, Usuário Externo, em 16/12/2021, às 17:00, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Cristina Mariano Ruas, Professora do Magistério Superior, em 17/12/2021, às 11:25, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Juliana Alvares Teodoro, Coordenador(a) de curso de pós-graduação, em 17/12/2021, às 13:44, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Fernando Machado Vilhena Dias, Professor do Magistério Superior, em 20/12/2021, às 10:36, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Francisco de Assis Moura, Usuário Externo, em 21/12/2021, às 09:14, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Helian Nunes de Oliveira, Professor do Magistério Superior, em 10/01/2022, às 16:18, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Elaine Leandro Machado, Professora do Magistério Superior, em 10/01/2022, às 18:51, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador 1133145 e o código CRC A529E8C5.

Agradecimentos

Aos meus pais que muito cedo me fizeram compreender a importância da educação na formação de um cidadão.

À minha esposa Brenda e à minha amada filha Izadora pela compreensão das necessárias ausências para a realização deste importante projeto profissional e pessoal.

À minha orientadora Profa. Cristina Mariano Ruas pelos importantes ensinamentos, pela paciência, orientação e, principalmente, pela oportunidade, receptividade e confiança.

Ao meu coorientador Prof. Helian Nunes de Oliveira pela atenção, orientação e importantes ensinamentos.

Aos meus colegas e amigos do Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFMG) pela convivência e aprendizado.

Aos meus colegas e professores do Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica pela convivência e aprendizado.

“Caminante, no hay camino. Se hace camino al andar...”

(Antônio Machado)

RESUMO

AVALIAÇÃO FARMACOEPIDEMIOLÓGICA DE PACIENTES COM TRANSTORNOS MENTAIS GRAVES

Introdução: A avaliação da efetividade comparativa dos antipsicóticos utilizando a reinternação como desfecho da falência do tratamento de manutenção pode contribuir na tomada de decisão clínica e na definição de políticas públicas na área da saúde mental. **Objetivo:** Realizar uma avaliação farmacoepidemiológica de uma coorte de pacientes com diagnóstico de transtorno mental grave e persistente que receberam alta hospitalar do principal hospital de referência para internação psiquiátrica da rede pública de saúde de Brasília/DF, no período de 2012 a 2017. **Método:** Trata-se de um estudo de coorte não concorrente, com base na revisão de prontuários médicos. Foram incluídos no estudo pacientes com transtornos mentais graves que receberam primeira alta hospitalar no período de janeiro a dezembro de 2012 (entrada na coorte), com acompanhamento longitudinal até dezembro de 2017. Foram realizadas análises estatísticas descritivas das características sociodemográficas e clínicas dos pacientes. Para avaliar fatores que poderiam influenciar na ocorrência de reinternações foi utilizada regressão de Cox. **Resultados:** Dos 1.273 pacientes com transtorno mental grave que receberam primeira alta no período de entrada na coorte, foram selecionados 625 participantes, (49,1%). O grupo dos antipsicóticos típicos foi o mais utilizado no tratamento de manutenção (62,9%), sendo o haloperidol o mais prescrito (54,3%). A taxa de não adesão ao tratamento foi de 34,2%. As análises de regressão mostraram um acréscimo de 25,0% no risco de reinternação para os pacientes que fizeram o tratamento com antipsicóticos típicos em relação aos que fizeram uso de antipsicóticos atípicos, e para os que não aderiram ao tratamento o acréscimo foi de 96,0%. Pacientes que aderiram ao tratamento ambulatorial e fizeram uso de antipsicóticos atípicos tiveram menor número de internações e conseqüentemente menor custo. **Conclusões:** O estudo demonstra que para os pacientes com transtornos mentais graves, a adesão ao tratamento e a opção pelos antipsicóticos atípicos são os fatores determinantes na garantia de maior efetividade do tratamento ambulatorial. Observa-se no estudo que os antipsicóticos típicos, principalmente o haloperidol, foram os mais utilizados, apesar desta opção apresentar um maior risco de reinternação em relação ao tratamento com antipsicóticos atípicos.

Palavras-chave: transtorno mental grave; saúde mental; farmacoepidemiologia; antipsicóticos; reinternação; hospital psiquiátrico; sistema único de saúde.

ABSTRACT

FAMACOEPIDEMIOLOGICAL EVALUATION OF PATIENTS WITH SERIOUS MENTAL DISORDERS

Introduction: Evaluation of the comparative effectiveness of antipsychotics using readmission as an outcome of maintenance treatment failure can contribute to clinical decision-making and the definition of public policies in the area of mental health. **Objective:** To carry out a pharmacoepidemiological evaluation of a cohort of patients diagnosed with severe and persistent mental disorder who were discharged from the main reference hospital for psychiatric hospitalization in the public health network of Brasília / DF, from 2012 to 2017. **Method:** This is a non-concurrent cohort study, based on the review of medical records. The study included patients with severe mental disorders who were discharged from January to December 2012 (entry into the cohort), with longitudinal follow-up until December 2017. Descriptive statistical analyzes of the patients' sociodemographic and clinical characteristics were performed. Cox regression was used to assess factors that could influence readmissions. **Results:** Of the 1,273 patients with severe mental disorder who were discharged at the time of entry into the cohort, 625 participants were selected (49.1%). The group of typical antipsychotics was the most used in maintenance treatment (62.9%), with haloperidol being the most prescribed (54.3%). Non-adherence rate to treatment was 34.2%. The regression analyzes showed an increase of 25.0% in the risk of readmission for patients who underwent treatment with typical antipsychotics compared to those who used atypical antipsychotics, and for those who did not adhere to the treatment, the increase was 96.0%. Patients who adhered to outpatient treatment and use atypical antipsychotics had fewer admissions and, consequently, lower cost. **Conclusions:** The study demonstrates that for patients with severe mental disorders, adherence to treatment and the option for atypical antipsychotics are determining factors in ensuring greater effectiveness of outpatient treatment. It is observed in the study that typical antipsychotics, mainly haloperidol, were the most used, although this option presents a greater risk of readmission compared to treatment with atypical antipsychotics.

Keywords: severe mental disorder; mental health; pharmacoepidemiology; antipsychotics; readmission; psychiatric hospital; health unic system.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Rede de atenção psicossocial.....	29
Figura 2 - Fluxograma de seleção dos pacientes para o estudo.....	37
Figura 3 - Tendência da proporção de pacientes acompanhados por Região Administrativa do Distrito Federal segundo o índice de Desenvolvimento Humano, 2012 a 2017.....	44
Figura 4 - Uso de substâncias por pacientes de um hospital psiquiátrico da rede pública de Brasília/DF acompanhados no período de 2012 – 2017.....	44
Figura 5 – Gráfico residual de Cox-Snell.....	52

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Custos mensais do tratamento com antipsicóticos sob a perspectiva do paciente, Brasília, 2021.....	28
Tabela 2 - Tempo médio de internação em hospitais psiquiátricos.....	32
Tabela 3 - Caracterização clínico-demográfica de pacientes de um hospital psiquiátrico da rede pública de Brasília, DF acompanhados no período de 2012 a 2017.....	42
Tabela 4 - Características das internações de pacientes em um hospital psiquiátrico da rede pública de Brasília/DF.....	42
Tabela 5 - Perfil sociodemográfico de pacientes de um hospital psiquiátrico da rede pública de Brasília/DF.....	43
Tabela 6 - Distribuição dos pacientes por agrupamento de CID10* de um hospital psiquiátrico da rede pública de Brasília/DF.....	45
Tabela 7 - Características do tratamento de manutenção pacientes de um hospital psiquiátrico da rede pública de Brasília/DF.....	46
Tabela 8 - Monoterapia antipsicótica utilizada no tratamento de manutenção de pacientes de um hospital psiquiátrico da rede pública de Brasília/DF	46
Tabela 9 - Taxas de reinternações de pacientes por farmacoterapia utilizada em um hospital psiquiátrico da rede pública de Brasília/DF.....	47
Tabela 10 - Taxa de reinternação em um hospital psiquiátrico da rede pública de Brasília/DF, estratificada por antipsicótico utilizado.....	48
Tabela 11 - Taxas de reinternações de pacientes por antipsicótico utilizado em um hospital psiquiátrico da rede pública de Brasília/DF.....	48
Tabela 12 - Resultados de análise de regressão de Cox univariada para reinternação de pacientes em um hospital psiquiátrico da rede pública de Brasília/DF.....	50
Tabela 13 - Resultados da Regressão Multivariada de Cox para reinternação de pacientes em um hospital psiquiátrico da rede pública de Brasília/DF.....	51
Tabela 14 - Custo direto (US \$) dos transtornos mentais graves no tratamento de internação em um hospital psiquiátrico público de Brasília/DF, 2019.....	53
Tabela 15 - Custo direto (US \$) dos transtornos mentais graves no tratamento ambulatorial em um hospital psiquiátrico público de Brasília/DF, 2019.....	55
Tabela 16 - Características e custos (US \$) dos transtornos mentais graves em um hospital psiquiátrico público de Brasília/DF, 2012-2017, N= 625	57
Tabela 17 - Características do tratamento ambulatorial e custos (US \$) das internações de pacientes acompanhados em um hospital psiquiátrico público de Brasília/DF, 2012-2017, N= 625.....	59

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-HT2A	5-hidroxitriptamina
a1	Receptor noradrenéxico a1
a2	Receptor noradrenéxico a2
AP	Ação Prolongada
APURASUS	Sistema de Apuração e Gestão de Custos do SUS
CAPS	Centros de Atenção Psicossocial
CEP	Comité de Ética em Pesquisa
CID	Classificação Internacional das Doenças
D1	Receptor D1 da dopamina
D2	Receptor D2 da dopamina
D3	Receptor D3 da dopamina
D4	Receptor D4 da dopamina
DF	Distrito Federal
DP	Desvio Padrão
EUA	Estados Unidos da América
FEPECS	Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde
H1	Receptor Histamínico
IC	Intervalo de confiança
ICMS	Imposto sobre circulação de Mercadorias e Prestação de Serviços
IDH	Índice de Desenvolvimento de Humano
m1	Receptor colinérgico muscarínico
mg	Miligrama
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
NIMH	<i>National Institute of Mental Health</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
QALS	Anos de vida ajustados pela qualidade de vida
RAM	Reação adversa a medicamento
RR	Risco relativo
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UF	Unidade da Federação

LISTA DE SÍMBOLOS

Z_{α}	Percentil da distribuição normal correspondente ao nível de significância α
E	Margem de erro
®	Marca registrada
n	Tamanho da amostra
N	Tamanho da população
p	Proporção de reinternação
Q	Quartil
Valor-p	Probabilidade ou nível de significância
β	Coeficiente de regressão

SUMÁRIO

1 - INTRODUÇÃO	15
2 - REFERENCIAL TEÓRICO	17
2.1 - Transtornos mentais graves e persistentes	17
2.1.1 – Epidemiologia dos transtornos mentais graves	17
2.1.2 - Episódio psicótico agudo	19
2.1.3 - Etiologia	21
2.1.4 - Farmacoterapia	22
2.1.5 – Dimensão epistemológica dos transtornos mentais	26
2.2 – Custos com o tratamento	27
2.2.1 – Custo ambulatorial	27
2.2.2 – Custo hospitalar	28
2.3 – Rede de Atenção Psicossocial no Brasil	29
2.3.1 - A hospitalização psiquiátrica no Brasil	30
2.3.2 - Tempo de permanência em hospitais psiquiátricos	31
2.4 – Determinantes sociais na saúde mental	33
3 - OBJETIVO GERAL	34
3.1 - Objetivos específicos	34
4 - MATERIAIS E MÉTODOS	34
4.1 - Delineamento do estudo	35
4.2 - População de estudo e amostra	35
4.3 - Critérios de inclusão	36
4.4 - Critérios de exclusão	36
4.5 - Coleta de dados	36
4.6 - Análises estatísticas dos dados	38
4.6.1 - Características clínicas e demográficas dos pacientes	38
4.6.2 - Taxas de reinternação	38
4.6.3 - Avaliação dos fatores que influenciam na reinternação	38
4.6.4 - Estimativas de custos diretos do tratamento	40
4.7 - Considerações éticas	41
5 - RESULTADOS	41
5.1 - Características demográficas e clínicas	41
5.2 - Taxas de reinternações hospitalares	47
5.3 - Fatores que podem influenciar na ocorrência de reinternações	49
5.3.1 - Análise univariada	49
5.3.2 - Análise multivariada	51
6 - DISCUSSÃO	55

7 – CONCLUSÕES	65
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	66
APÊNDICE A - Formulário de coleta de dados	94
APÊNDICE B – Parecer consubstanciado do CEP	97
ANEXO A - Pôster apresentado na conferência anual da International Society for pharmacoepidemiology	99
ANEXO B – Artigo 1 aceito para publicação	101
ANEXO C – Artigo 2 sob revisão de periódico para publicação	105

1 - INTRODUÇÃO

O uso de medicamentos antipsicóticos em pacientes com transtornos mentais graves internados tem como principal objetivo a estabilização da doença na fase aguda e, juntamente com as intervenções psicossociais e psicoterapêuticas, a prevenção de reagudizações durante o tratamento ambulatorial que teria como consequência novas internações (NICE, 2014). Apesar da eficácia comprovada, ainda é frequente o debate abordando os diferentes perfis de segurança, tolerabilidade e efetividade clínica dos antipsicóticos (LALLY & MACCABE, 2015; HUHNS *et al.*, 2019).

A desinstitucionalização dos pacientes com transtornos mentais graves, promovida nas décadas passadas, deve-se, em parte, à descoberta de medicamentos antipsicóticos que possibilitaram novas opções de tratamento (TANDON, 2011; BRUIJNZEEL; SURYADEVARA; TANDON, 2014; MCCUTCHEON; KRYSTAL; HOWES, 2020). Com o novo paradigma, a indicação da internação psiquiátrica passou a ser considerada estratégica e necessária nos quadros agudos dos transtornos mentais graves, quando os serviços substitutivos são insuficientes para o manejo clínico, contrapondo-se à característica asilar de outrora (APA, 2013; BRASIL, 2004; ABP, 2014).

A mudança para internações mais breves e orientadas para a crise psicótica tem como finalidade a segurança nas situações de maior risco e estabilização do paciente, e deve ser utilizada apenas quando for o único meio de oferecer os serviços de cuidados intensivos (NICE, 2014). Serviços disponibilizados no nível da atenção primária à saúde são fundamentais na construção de um modelo de assistência mais equânime e eficaz. Esse modelo permite um acolhimento contínuo ao portador de transtornos mentais e às suas demandas, mesmo quando há a necessidade de encaminhamento a outro nível de atenção (WHO, 2019). A articulação eficiente entre todos os níveis e serviços da rede que compõem a atenção à saúde mental é necessária para que o cuidado ao usuário seja integral e esteja de acordo com os princípios do Sistema Único de Saúde/SUS, auxiliando assim no enfrentamento às desigualdades sociais e aos efeitos da

determinação social na saúde, inclusive mental (ATHIÉ *et al.*, 2016; IGLESIAS & AVELLAR, 2019).

Após estabilização da crise, o paciente deve ser encaminhado ao atendimento comunitário mais adequado à fase de manutenção (APA, 2013; MURPHY *et al.*, 2012). O tratamento extra-hospitalar, ou de manutenção, com medicamentos antipsicóticos, é necessário para reduzir alterações mentais que afetam a autonomia ou coloquem o paciente em risco, diminuindo a frequência de períodos de reagudização da doença e, conseqüentemente, o número de reinternações. As intervenções psicossociais são fundamentais e complementares ao tratamento farmacológico (TANDON, 2011; BRUIJNZEEL; SURYADEVARA; TANDON, 2014).

As intervenções para promoção da reabilitação psicossocial oferecem ao paciente a oportunidade de melhora no seu funcionamento independente, envolvendo aumento de competências individuais e mudanças ambientais. Estas intervenções multiprofissionais, que incluem também o núcleo familiar, são de psicoeducação, que incluem terapia cognitivo-comportamental, treinamento de habilidades sociais e terapias individuais e em grupo (APA, 2013).

Na busca de uma maior racionalização na ocupação de leitos dos hospitais psiquiátricos, a taxa de reinternação tem sido utilizada como indicador da efetividade do tratamento de manutenção. A taxa de reinternação é um desfecho da falência do tratamento farmacológico e também um indicador da maior vulnerabilidade psíquica ou social do indivíduo (DIMENSTEIN; BEZERRA, 2009; FISCHER; ANENA; KLAZINGA, 2012; FRICK *et al.*, 2013). Outros indicadores, como tempo de permanência hospitalar e adesão ao tratamento, também são utilizados para avaliar os investimentos em cuidados intensivos na saúde mental (LEE; ROTHBARD; NOLL, 2012; VIGOD *et al.*, 2013; FISCHER *et al.*, 2014).

Os antipsicóticos reduzem o risco de recaídas ou de um novo episódio psicótico, que tem como consequência a reinternação (BRUIJNZEEL; SURYADEVARA; TANDON, 2014; JEPPESEN; CHRISTENSEN; VESTERGAARD, 2016). Entretanto, o uso contínuo desses medicamentos pode ter impacto negativo nos níveis de funcionamento social do paciente, devido, principalmente, às suas reações adversas. Por isso, é importante a busca de evidências sobre a efetividade

do tratamento, com a finalidade de promover uma maior racionalidade no seu uso (WUNDERINK *et al.*, 2013; MONCRIEFF, 2015; SOHLER *et al.*, 2016).

Nesse sentido, avaliar a efetividade clínica comparativa dos antipsicóticos, utilizando a reinternação como desfecho da falência do tratamento de manutenção, pode contribuir na tomada de decisão clínica e na definição de políticas públicas na área da saúde mental. A proposta do estudo é realizar uma avaliação farmacoepidemiológica de pacientes com transtorno mental grave e persistente que receberam alta da internação psiquiátrica na principal referência da rede de saúde pública de Brasília/DF - capital do Brasil.

2 - REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 - Transtornos mentais graves e persistentes

2.1.1 – Epidemiologia dos transtornos mentais graves

O transtorno mental grave ou transtorno mental grave e persistente, diferentemente dos transtornos mentais comuns (que são estados de sofrimento psíquico de ansiedade, depressão e sintomas somatoformes), é definido pelo *National Institute of Mental Health* (NIMH) como um distúrbio mental, comportamental ou emocional que resulta em comprometimento funcional grave, que interfere substancialmente ou limita uma ou mais atividades da vida (NIMH, 2019). São doenças caracterizadas pelo tratamento de longa duração, com tempo igual ou superior a dois anos, e pela incapacidade, que pode gerar comportamentos sociais perigosos ou perturbadores, comprometimento no desempenho ocupacional e nas atividades diárias do doente (NUERNBERG *et al.*, 2016). Esses pacientes correm o risco de descompensação sintomática, quando ocorre a agudização da doença com a apresentação de sintomas característicos do surto ou episódio psicótico, o que leva à necessidade de reinternações sucessivas (MUESER *et al.*, 2003; NIMH, 2019).

O termo “grave e persistente” substituiu a palavra “crônica”, utilizada anteriormente para definir os transtornos mentais de longo prazo, para evitar

associações com o conceito pessimista e ultrapassado de doença contínua e intratável. A definição dos transtornos mentais graves por critérios clínicos mais bem estabelecidos seria importante para tomadas de decisões no tratamento, o que permitiria melhor adequação terapêutica e melhor equidade no acesso aos serviços de saúde e aos medicamentos (MALMGREN *et al.*, 2010).

Os transtornos mentais graves representam cerca de 7% das doenças incapacitantes que afetam populações em todo o mundo, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) e estão ligados a uma deterioração da saúde devido à elevada morbidade e mortalidade. Estima-se que 4% da população mundial seja portadora de transtornos mentais graves (WHO, 2019).

Esses transtornos são caracterizados por apresentarem situações de risco em maior intensidade para o próprio paciente e até para outras pessoas mais próximas, pela duração da condição clínica, pelo grau de sofrimento emocional e pelo nível de incapacidade que interfere nas relações interpessoais e competências sociais (TANDON, 2014; NIMH, 2019). Há pouca consistência na forma como esse grupo de transtornos é definido devido à dificuldade de seleção de critérios a serem utilizados para o diagnóstico, dadas as flutuações na gravidade, duração da doença, comorbidades e aos padrões de utilização dos serviços assistenciais, o que contribui para o surgimento de uma heterogeneidade de definições dos transtornos mentais graves diagnosticados (PARABIAGHI *et al.*, 2006).

Os transtornos com episódios psicóticos, como esquizofrenia, transtorno afetivo bipolar, transtornos delirantes persistentes, esquizoafetividade e outras psicoses, compõem a grande maioria do grupo dos transtornos mentais graves. A esquizofrenia é o principal transtorno deste grupo, devido ao seu curso longo e persistente, ao grau de sofrimento que provoca e ao estigma e à discriminação do doente, que podem diminuir o acesso à saúde e aos serviços sociais (WHO, 2019).

Segundo a OMS, com base em análise do *Global Burden of Disease Study 2017*, dos transtornos mentais graves, o transtorno afetivo bipolar afeta 45 milhões de pessoas no mundo e a esquizofrenia afeta cerca de 20 milhões (WHO, 2019; GBD 2017, 2018). De acordo com o *National Institutes of Health* (NIH), em 2017 havia, nos Estados Unidos, cerca de 11,2 milhões de adultos maiores de 18 anos com transtorno mental grave. Este número representou 4,5% de todos os adultos nos EUA, com uma prevalência de 5,7% entre o sexo feminino e 3,3% entre o sexo masculino (WHO, 2019; NIMH, 2019). As últimas estimativas registradas pelo

Ministério da Saúde indicavam que no Brasil haveria cerca de 5 milhões de pessoas que necessitariam de atenção contínua em saúde mental devido aos transtornos graves, como as psicoses, transtornos graves de humor e retardo mental grave (BRASIL, 2005; SANTOS & SIQUEIRA, 2010). Como não há um consenso na definição de transtorno mental grave, devido à imprecisão e à falta de validação científica para sua conceituação, não há uniformidade na sua classificação. Variações nas taxas de prevalências podem ocorrer como consequência da pouca consistência dos critérios utilizados para a classificação deste grupo de transtornos (JONES; *et al.*, 2006; TANDON, 2014).

Como não há biomarcadores específicos capazes de diagnosticar ou caracterizar a gravidade dos transtornos mentais, devem-se avaliar os epifenômenos do distúrbio psiquiátrico para determinar a sua gravidade. Esta avaliação é feita utilizando critérios de gravidade estabelecidos pela OMS por meio da Classificação Internacional das Doenças (CID-10), mantidos na 11ª edição/CID-11 com previsão de entrada em vigor em janeiro de 2022 (WHO, 2019) e/ou pela Associação Americana de Psiquiatria, por meio do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5). Embora não haja consenso sobre como definir a gravidade dos transtornos mentais, as discussões sobre a alocação de recursos geralmente se concentram no tratamento de pacientes com doença mental grave (RUGGERI *et al.*, 2000; ZIMMERMAN; MORGAN; STANTON, 2018).

2.1.2 - Episódio psicótico agudo

O surto, ou episódio psicótico, tem seu curso dividido em três fases: prodrômica, aguda e a de recuperação. A fase prodrômica antecede o desenvolvimento dos sintomas específicos que caracterizam a fase aguda. Os pródromos mais observados são alterações do sono, ansiedade, humor deprimido, desatenção, desânimo e dificuldade de concentração. Esses sinais são considerados componentes de um episódio psicótico quando não ocorrer sua remissão completa, com retorno ao estado pré-mórbido anterior ao aparecimento dos sintomas psicóticos. A fase aguda, que é a psicose ou surto psicótico propriamente dito, é definida por alucinações, delírios, discurso desorganizado e

comportamento desorganizado ou catatônico. É nesta fase que geralmente ocorre a internação hospitalar do paciente com transtorno mental grave (SCHWARTZ & WEATHERS, 2010; ABP, 2014).

Além da remissão dos sintomas, a fase de recuperação tem como objetivo a reinserção social e a retomada das atividades diárias (ABP, 2014). Os pacientes apresentam bons níveis de recuperação após o primeiro episódio, o que não se observa após novos surtos que podem se apresentar no curso da doença (MARSHALL; RATHBONE, 2011).

Estudos têm demonstrado que um pior prognóstico está diretamente relacionado a maiores tempos de psicose não tratada, ou seja, quanto maior o tempo entre o início do aparecimento dos sintomas psicóticos e o início do tratamento, maiores as chances do aparecimento de novos surtos. Portanto, a precocidade do início do tratamento é um fator potencialmente modificador da doença e sua maior compreensão pode possibilitar melhores estratégias terapêuticas e ações de saúde pública (HAYES; KYRIAKOPOULOS, 2018).

Mesmo havendo adesão ao tratamento pós alta hospitalar, chamado de tratamento de manutenção, composto por intervenções farmacológicas e psicossociais, a maioria dos pacientes apresenta novos surtos psicóticos em até cinco anos após o início do transtorno. Estudos indicam taxas em torno de 80% dos casos nesse período. As altas taxas de recaídas expõem a incapacidade clínica de prevenir, com algum grau de efetividade, o risco de elas acontecerem. Uma previsão confiável do risco de recaídas poderia garantir uma intervenção mais precoce, reduzindo os efeitos negativos associados às recaídas, além de melhoria nos resultados gerais (TIBBO *et al.*, 2014).

As recaídas na fase inicial da psicose podem trazer consequências significativas para os pacientes e suas famílias. A consequência mais importante é a interrupção da remissão sustentada da doença. A remissão dos sintomas é o preditor mais significativo dos resultados funcionais como emprego, escola e relações sociais. Clinicamente, as recaídas podem provocar comportamentos perigosos para o paciente e outras pessoas e levar a futuras reduções nas respostas ao tratamento (JORDAN *et al.*, 2014). Estudos têm associado experiências psicóticas aos riscos aumentados de pensamentos e comportamentos suicidas. O suicídio é a causa mais comum de morte nas psicoses, sendo que as taxas mais altas ocorrem entre os pacientes mais jovens (HEALY *et al.*, 2012). Em estudo

envolvendo 33.370 pacientes com experiências psicóticas em 19 países, demonstrou-se que 28,5% tiveram ideação suicida, 10,8% planejaram e 10,2% tentaram suicídio (BROMET *et al.*, 2017). A taxa de suicídio entre os pacientes com psicoses é estimada em cerca de 12 vezes maior quando se compara com a população geral (WHO, 2014).

O tratamento hospitalar do episódio psicótico, quando geralmente o paciente apresenta agitação e agressividade, é iniciado com intervenção medicamentosa e, quando necessária, com a mínima contenção mecânica, ou contenção física, seguindo rigorosamente os protocolos clínicos recomendados. A associação de 5mg de haloperidol com 50mg de prometazina por via intramuscular para sedação é o esquema farmacoterapêutico comumente utilizado (SCHWARTZ & WEATHERS, 2010).

Após a estabilização do paciente, o tratamento é seguido utilizando antipsicóticos, normalmente por via oral. Pode-se ainda associar ao antipsicótico, estabilizadores de humor, como o carbonato de lítio, valproato de sódio ou carbamazepina, quando a etiologia do episódio psicótico envolve transtorno de humor. Antidepressivos e benzodiazepínicos temporariamente também podem ser associados ao esquema terapêutico, além de eletroconvulsoterapia para os casos mais graves de psicose e depressão (NICE, 2014).

2.1.3 - Etiologia

Embora os estados psicóticos sejam de origem multifatorial, com o envolvimento de fatores ambientais e genéticos, a teoria da hiperfunção dopaminérgica central é a alteração bioquímica mais aceita para explicar a gênese do transtorno. Outros dois neurotransmissores também estão incluídos nas alterações neuroquímicas: a serotonina e o glutamato (BRESSAN; PILOWSKY, 2003; MCCUTCHEON; KRYSTAL; HOWES, 2020).

A teoria dopaminérgica é baseada na observação de que drogas, como a anfetamina, quando administradas repetidamente em altas doses, estimulam a neurotransmissão da dopamina. A anfetamina se liga aos receptores dopaminérgicos aumentando a liberação de dopamina e impedindo a sua inativação na fenda sináptica, por inibição do mecanismo neuronal de receptação na

membrana pré-sináptica. O desfecho é uma psicose tóxica semelhante à esquizofrenia paranoide ativa. Desta forma, possivelmente a grande agitação psicomotora, alucinações auditivas e ideias delirantes do tipo persecutório (sintomas esquizofreniformes) são devidos ao excesso de atividade dopaminérgica determinada pela anfetamina. Após a administração de neurolépticos bloqueadores dopaminérgicos demonstrou-se que estas manifestações cessam imediatamente (SEEMAN & KAPUR, 2000; MCCUTCHEON; KRYSTAL; HOWES, 2020).

A farmacoterapia utilizada no tratamento dos transtornos mentais graves está voltada principalmente para o bloqueio dos receptores pós-sinápticos da dopamina. A introdução de medicamentos para o tratamento da doença iniciou-se em 1952 com a clorpromazina, cinco anos antes da descoberta da dopamina como neurotransmissor. O bloqueio dos receptores dopaminérgicos D2 como o principal efeito farmacoterapêutico dos antipsicóticos só foi descoberto no ano de 1967 (MIYAMOTO *et al.*, 2012).

Apesar da teoria dopaminérgica ser a mais substanciada na explicação da gênese das psicoses, outras hipóteses não centrais são contribuintes. Na hipótese serotoninérgica a psicose é resultado da hiperfunção cortical da serotonina, que se liga aos receptores 5-hidroxitriptamina/ 5-HT_{2A} (STAHL, 2016). Já na hipótese glutamatérgica, a psicose seria devido à hipofunção dos receptores N-metil-d-aspartato/NMDA do glutamato (BRESSAN; PILOWSKY, 2003; MCCUTCHEON; KRYSTAL; HOWES, 2020).

2.1.4 - Farmacoterapia

Até a introdução dos medicamentos antipsicóticos, o tratamento dos pacientes com transtornos mentais graves era limitado ao confinamento em hospitais e asilos, muitas vezes durante toda a vida. Antecedendo os hospitais psiquiátricos e instituições asilares específicas, estruturas de reclusão muitas vezes piores que prisões eram utilizadas para a institucionalização dos pacientes. A descoberta dos antipsicóticos na segunda metade do século XX teve grande impacto na assistência psiquiátrica, permitindo a desospitalização de pacientes graves submetidos a longos períodos de internação. Isso foi possível devido à melhora sintomática obtida com o uso de antipsicóticos, o que permitiu o tratamento

ambulatorial e o retorno desses pacientes ao seu convívio social (JEPPESEN; CHRISTENSEN; VESTERGAARD, 2016).

Após o tratamento da fase aguda no primeiro episódio psicótico, diretrizes geralmente indicam o tratamento de manutenção com antipsicótico, que deve continuar por pelo menos um ano. Entretanto, não há consenso em relação à duração do tratamento se o paciente permanecer assintomático (TIIHONEN *et al.*, 2011; GOFF, 2021).

O objetivo do tratamento com antipsicóticos é reduzir a frequência e a gravidade de surtos psicóticos, além de diminuir outros sintomas, melhorando a capacidade funcional e a qualidade de vida do paciente. Intervenções psicossociais são complementares ao tratamento farmacológico. O tratamento com antipsicóticos deve ser considerado um ensaio terapêutico individual com titulação, ou ajuste de dose, com início na extremidade inferior do intervalo da dose recomendada. A observação da tolerância do paciente às reações adversas deve ser contínua para avaliação do risco-benefício. Alterações de dose ou interrupção, com substituição por alternativa farmacológica devem ser realizadas quando a avaliação do risco-benefício for desfavorável (NICE, 2014; CORRELL; KANE, 2020).

Os mais de 60 antipsicóticos disponíveis no mercado mundial são classificados em dois grandes grupos: típicos e atípicos. No grupo dos antipsicóticos típicos estão incluídos os de baixa potência: clorpromazina, mesoridazina, levomepromazina e sulpirida; e os de alta potência: haloperidol, flufenazina, flupentixol e pimozida. Os antipsicóticos atípicos são: clozapina; risperidona; olanzapina; quetiapina; ziprasidona; aripiprazol; paliperidona; asenapina; iloperidona; lurasidona; primavanserina; brexpiprazole; cariprazine e lumateperone (BURNS, 2007; TANDON, 2011; BRUIJNZEEL; SURYADEVARA; TANDON, 2014; GOFF, 2021).

Os antipsicóticos se ligam a uma grande variedade de receptores no sistema nervoso central. Os antipsicóticos típicos têm alta afinidade para o receptor D2 da dopamina e baixa afinidade para o receptor 5-HT_{2A} da serotonina. Com exceções como o aripiprazol e o brexpiprazol, que são agonistas parciais de receptores D2, os demais antipsicóticos atípicos são também antagonistas dos receptores D2 da dopamina. Genericamente, os antipsicóticos atípicos são também bloqueadores dos receptores: D1, D3 e D4 da dopamina; 5-HT₅-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆ e 5-HT₇ da serotonina; dos noradrenérgicos α_1 e α_2 ; dos

histaminérgicos H1 e dos receptores colinérgicos muscarínicos m1. Os antipsicóticos atípicos também interagem com os transportadores de dopamina, serotonina e noradrenalina (ROSENHECK *et al.*, 2011; GRIMALDI-BENSOUDA *et al.*, 2012; MADRAS, 2013; STEEDS; CARHART-HARRIS; STONE, 2015).

Os antipsicóticos apresentam eficácia parcial, havendo, em muitos casos, a necessidade de associação de drogas para potencialização do efeito ou para a diminuição de reações adversas graves. Esses medicamentos são principalmente diferenciados pelos seus perfis de reações adversas que podem ser graves, como os sintomas extrapiramidais dos antipsicóticos típicos e alterações metabólicas (como ganho de peso e diabetes tipo 2) que podem ocorrer com os antipsicóticos atípicos (STEEDS; CARHART-HARRIS; STONE, 2015). Apesar de não ser uma recomendação da maioria dos *guidelines*, os antipsicóticos de 1ª geração, convencionais ou típicos costumam ser os de primeira escolha para o tratamento dos transtornos mentais graves devido à sua eficácia e ao seu baixo custo. Entretanto, os antipsicóticos de 2ª geração ou atípicos são, por vezes, eleitos como primeira escolha devido a uma suposta superioridade de eficácia. Apesar disso, alguns estudos têm demonstrado eficácia semelhante entre as duas gerações destas drogas, embora as de segunda geração tenham menor relação com os efeitos extrapiramidais (JONES *et al.*, 2006; TANDON *et al.*, 2008).

Embora os antipsicóticos atípicos terem sido propostos como sendo mais eficazes e efetivos do que os antipsicóticos típicos no tratamento de transtornos mentais graves, estudos clínicos realizados nos últimos anos não conseguiram demonstrar significativamente esse ganho terapêutico (BURNS, 2007; MIYAMOTO *et al.*, 2012; ZHU *et al.*, 2017; CORRELL; KANE, 2020).

A utilização de antipsicóticos injetáveis de ação prolongada tem sido apresentada pela indústria farmacêutica como uma estratégia importante para aumentar a adesão ao tratamento. O uso destes antipsicóticos de depósito foi associado a um risco significativamente menor de reinternação quando comparados com formulações orais dos mesmos compostos (TIIHONEN *et al.*, 2011). Porém, estudos comparando a eficácia destas formulações com os antipsicóticos orais mostram resultados discordantes. Rosenheck e cols. demonstraram não haver superioridade na escolha do tratamento com risperidona injetável de ação prolongada em comparação ao tratamento oral (ROSENHECK *et al.*, 2011).

Entretanto, Grimaldi-Bensouda concluiu que o uso deste medicamento nesta mesma formulação estaria associado a menores taxas de reinternação em comparação às formulações orais (GRIMALDI-BENSOUDA *et al.*, 2012). Mais recentemente, uma metanálise de estudos de coorte demonstrou a superioridade dos antipsicóticos injetáveis de ação prolongada em relação aos antipsicóticos orais quanto à redução da taxa de reinternação e descontinuação do tratamento, mas não em relação ao risco de internação e tempo de permanência na internação. Esses resultados foram observados mesmo que os pacientes em uso de injetáveis de ação prolongada estivessem mais graves do que aqueles tratados com antipsicóticos orais (KISHIMOTO *et al.*, 2018).

Embora estudos demonstrem uma maior adesão ao tratamento e menores riscos de reinternação para pacientes que utilizam antipsicóticos injetáveis de ação prolongada, estudos com amostras maiores são necessários para delinear as vantagens potenciais em termos de resposta clínica e custos no tratamento de manutenção (MARCUS *et al.*, 2015; KISELY *et al.*, 2015; AFTAB, 2021).

Apesar dos medicamentos antipsicóticos mostrarem boa eficácia na prevenção de novos surtos, a maioria dos indivíduos com transtornos mentais graves experimentam múltiplas recaídas durante o curso da doença. A interrupção do tratamento tem importante relação com as recaídas, ou reagudização das psicoses. A interrupção frequente do uso do medicamento durante o tratamento provoca resultados clínicos e econômicos desfavoráveis para o paciente e para os serviços de saúde (EDWARDS *et al.*, 2008; LEUCHT *et al.*, 2012).

A escolha dos antipsicóticos para o tratamento dos transtornos mentais graves tem sido um desafio devido aos perfis clínicos próprios de eficácia, segurança e tolerabilidade de cada um deles. Sendo assim, diferentes esquemas farmacoterapêuticos utilizados produzirão resultados sanitários e econômicos distintos (CORRELL, 2007; STEEDS; CARHART-HARRIS; STONE, 2015). Para avaliar os perfis clínicos de antipsicóticos típicos e atípicos, o *National Institutes of Mental Health* realizou nos Estados Unidos um estudo multicêntrico de avaliação de eficácia comparando as relações de custo-efetividade. Os pacientes foram aleatoriamente designados para tratamento duplo-cego e acompanhados por até 18 meses. O estudo evidenciou que os antipsicóticos típicos utilizados como primeira escolha tinham maior custo-benefício, sem diferença nos anos de vida ajustados

pela qualidade de vida (QALYS), em comparação com os antipsicóticos atípicos (ROSENHECK *et al.*, 2006).

Kisely e cols., e Macewan e cols. não encontraram em seus estudos vantagens significativas do uso de antipsicóticos injetáveis de ação prolongada em comparação com formulações orais. Ressaltam ainda, nestes estudos, a necessidade da realização de estudos observacionais, com maiores períodos de acompanhamento, para avaliar possíveis causas de reinternação (como diferenças regionais e populacionais, na adesão ao tratamento e no acesso ao medicamento). Estas avaliações podem oferecer informações adicionais sobre os fatores que motivam as diferenças nas taxas de reinternação entre pacientes tratados com diferentes antipsicóticos (KISELY *et al.*, 2015; MACEWAN *et al.*, 2016).

2.1.5 – Dimensão epistemológica dos transtornos mentais

A síntese de medicamentos eficazes no tratamento dos transtornos mentais, a partir da década de 1950, e a reorientação epistemológica no diagnóstico, com a adoção de critérios mais pragmáticos e convencionalistas, foram fatores iniciais que legitimaram efetivamente a psiquiatria na clínica médica. Esta reorientação epistemológica passou a exigir do psiquiatra uma nosografia isenta de hipóteses, com critérios exclusivamente empíricos, fundamentados na presença ou ausência de sintomas, na quantidade e na duração destes, para a atribuição do diagnóstico. A história dos manuais das séries DSM e CID demonstra a gradativa substituição do ponto de vista causal pela adoção de critérios pragmáticos e convencionalistas de diagnóstico e tratamento dos transtornos mentais (SILVA JUNIOR, 2016).

Esta reorientação epistemológica na prática da clínica psiquiátrica e os movimentos sociais para a reforma psiquiátrica geraram questionamentos quanto ao caráter monodisciplinar que a ciência hegemônica tem a respeito dos transtornos mentais e que leva a uma visão muito estreita do sofrimento psíquico. O foco exclusivo na doença e na sintomatologia, como sendo o objeto de estudo da psiquiatria, fora então redirecionado para uma visão mais complexa da saúde mental incluindo avaliações dos aspectos sociais, econômicos, culturais e ambientais do paciente. Assim, diferentes áreas do conhecimento têm frequentemente abordado a

saúde mental numa perspectiva integradora, ampliando desta forma a sua dimensão epistemológica (GAINO *et al.*, 2018).

Desta forma, a saúde mental passou a ser discutida como saúde coletiva, com assistência idealizada enquanto rede de atenção ao sofrimento mental e numa perspectiva de saúde integral. Entretanto, percebe-se ainda clara dificuldade de acesso de pacientes ao tratamento e acompanhamento, devido à exclusão social.

2.2 – Custos com o tratamento

Pacientes com transtorno mental grave necessitam de assistência hospitalar na fase aguda da doença e de cuidados contínuos após alta, com acompanhamento integral, para melhorar o prognóstico da doença e diminuir o risco de reinternações (HOLDERNESS *et al.*, 2019). O elevado custo do tratamento dos transtornos mentais graves é particularmente devido ao seu início precoce, às características da agudização da doença e à natureza dos sintomas persistentes (LOPEZ-CASTROMAN *et al.*, 2019). O custo da hospitalização dos pacientes é significativamente mais oneroso para os sistemas de saúde do que o custo do tratamento ambulatorial (CARMONA *et al.*, 2018; DIAS *et al.*, 2021). A efetividade da ampliação da assistência ambulatorial na redução do número de reinternações tem sido evidenciada nos últimos anos. Assim, investir na melhoria do atendimento ambulatorial é uma estratégia eficiente de redução dos custos totais com o tratamento (BOUCHERY *et al.*, 2018; ONOCKO-CAMPOS *et al.*, 2018).

2.2.1 – Custo ambulatorial

Estudo realizado no Brasil evidencia que há diferença nos perfis de custo-efetividade entre os antipsicóticos utilizados no tratamento ambulatorial. Em análise agrupada dos típicos e atípicos, a risperidona, olanzapina e a clozapina parecem ser os antipsicóticos mais custo-efetivos (SANTOS; VIDAL; BRANDÃO, 2017).

Sob a perspectiva do paciente, o custo mensal do tratamento com antipsicóticos tem grande variação, como mostra a tabela 1, que toma como base a dose máxima estabelecida pelo protocolo clínico e diretrizes terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde (BRASIL, 2013) e o preço máximo ao consumidor segundo a câmara de regulação do mercado de medicamentos (CMED) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BRASIL, 2021).

Tabela 1 - Custos mensais do tratamento com antipsicóticos sob a perspectiva do paciente, Brasília, 2021

Antipsicótico	Posologia*	Custo mensal em R\$ **
Haloperidol	10mg/dia	21,72
Clorpromazina	800mg/dia	37,06
Risperidona	6mg/dia	68,29
Decanoato de haloperidol	200mg/mês	75,30
Olanzapina	20mg/dia	558,72
Quetiapina	600mg/dia	744,33
Clozapina	800mg/dia	771,12
Ziprasidona	160mg/dia	1.145,32

* dose máxima recomendada - PCDT

** Preço máximo ao consumidor - CMED (ICMS DF 17%) do genérico de menor preço

2.2.2 – Custo hospitalar

A redução no tempo de internação, a disponibilização de serviços extra-hospitalares e a integração entre os níveis de assistência hospitalar e ambulatorial são fatores importantes para menor consumo de recursos e custeio do tratamento (BANDEIRA; ONOCKO-CAMPOS, 2021; VOLPE; BRAGA; SILVA, 2018). Internações de curta permanência, o acesso ao medicamento e a serviços articulados que garantam um tratamento de manutenção adequado promovem uma boa adesão e persistência dos pacientes à farmacoterapia, gerando melhores resultados clínicos e menores custos do tratamento (JIANG; NI, 2015; MAHABALESHWARKAR *et al.*, 2021). Estudos evidenciam menores custos com internações de pacientes com transtornos mentais graves que usam antipsicóticos atípicos e que melhor aderem ao tratamento, em comparação com os que usam antipsicóticos típicos e que têm menor adesão (BRODER *et al.*, 2018; JIN *et al.*, 2020).

2.3 – Rede de Atenção Psicossocial no Brasil

A política de saúde mental no Brasil tem financiamento e regulação tripartite e é estruturada em uma rede de atenção psicossocial (RAPS) composta por serviços substitutivos ao modelo manicomial. Além dos centros de atenção psicossocial (CAPS), fazem parte da rede estruturas como os serviços residenciais terapêuticos (SRT), os centros de convivência (CECOS), as enfermarias de saúde mental em hospitais gerais, as oficinas de geração de renda e as unidades básicas de saúde que têm importante papel no acolhimento ao paciente com transtorno mental. Esse modelo de atendimento articula e referencia todos os pontos de atenção à saúde, mostrado na figura 1, tornando-os capazes de acolher a pessoa em sofrimento mental (BRASIL, 2011).



Figura 1 - Rede de Atenção Psicossocial

Atualmente, a Secretária de Saúde do Distrito Federal mantém 18 CAPS distribuídos por 14 Regiões Administrativas (RAs) abrangendo as sete regionais de saúde do seu território. A rede de saúde possui dois ambulatórios especializados em saúde mental infanto-juvenil, sendo um para atendimento para menores de 12 anos e outro para usuários de 12 a 17 anos. Para atendimento a pacientes maiores de idade há um ambulatório vinculado ao Hospital Psiquiátrico São Vicente de Paulo e outro ao Hospital de Base. Estes hospitais também prestam serviços de pronto atendimento em saúde mental. Ainda não houve instalação de outros equipamentos,

como os serviços residenciais terapêuticos e tampouco a implementação de ações que promovam a inserção e integração da atenção primária à saúde na rede de atenção psicossocial (SESDF, 2021).

2.3.1 - A hospitalização psiquiátrica no Brasil

Após os movimentos de reforma psiquiátrica ocorridos globalmente, intensificados durante a segunda metade do século XX, iniciou-se uma tendência global de diminuição de leitos psiquiátricos. No ano de 1970, os 525.000 leitos psiquiátricos ativos nos Estados Unidos foram reduzidos gradativamente até o número de 212.000 em 2002 (FOLEY *et al.*, 2004). Dos cerca de 87.000 leitos psiquiátricos disponíveis no Brasil em 1994, restaram 25.988 em 2014 (KILSZTAJN *et al.*, 2008; BRASIL, 2015).

Ao longo das últimas décadas os hospitais psiquiátricos deixaram de ser a única referência no tratamento de pacientes com transtorno mental. Esta evolução do tratamento psiquiátrico é uma consequência do movimento da reforma psiquiátrica brasileira, iniciado no final da década de 1970 e concretizada com a aprovação da Lei nº 10.216, de 2001. Essa Política de Saúde Mental passa a dar maior ênfase ao tratamento extra-hospitalar, com abordagem psicossocial em contraposição ao modelo manicomial. Na abordagem psicossocial, a família do doente passa a ser mais ativa no tratamento, sendo inclusive passível de receber cuidados muitas vezes necessários devido à sobrecarga emocional e física a que está submetida durante o curso da doença (BRASIL, 2004; ANDREOLI *et al.*, 2007).

Com a entrada em vigor da lei antimaniconial iniciou-se a criação de uma rede de serviços substitutivos, com equipamentos sociais necessários para o tratamento de pacientes com transtornos mentais. Inicialmente faziam parte desses serviços substitutivos os Centros de Atenção Psicossocial/CAPS, Unidades Psiquiátricas Específicas em hospitais gerais e Serviços Residenciais Terapêuticos. Outros equipamentos sociais foram adicionados pela Portaria nº 3.088, de 2011, do Ministério da Saúde. Esta portaria integra a saúde mental em todos os níveis e pontos de atenção do Sistema Único de Saúde (SUS), instituindo a Rede de Atenção Psicossocial/RAPS (FUREGATO, 2009; BRASIL, 2011).

A reorientação do modelo assistencial na saúde mental pode ser confirmada pela diminuição expressiva de leitos psiquiátricos e pela inversão no seu financiamento, que passou a ser percebido a partir de 2006, chegando a 51,0% dos recursos destinados às ações extra-hospitalares em 2008. Esta inversão foi significativa, haja vista que, em 1997 os gastos exclusivamente hospitalares chegaram a 93,1% do total de recursos destinados a saúde mental no país (BRASIL, 2015; GARCIA, 2011).

De acordo com a Lei nº 10.216, de 2001, a internação psiquiátrica continua sendo indicada nos transtornos mentais graves em que o paciente apresenta quadro de crise psicótica, período caracterizado por riscos de: autoagressão; heteroagressão; agressão à ordem pública; de exposição social e também quando demonstra incapacidade grave de autocuidado. Diferentemente do modelo manicomial, asilar, de outrora, a internação psiquiátrica tem como objetivo a estabilização do paciente, mitigando riscos que possam apresentar para si e outros. A internação possibilita o ajuste do tratamento farmacoterapêutico. A reinserção do paciente em seu meio social, com o auxílio de serviços de assistência multidisciplinar também passou a ser uma finalidade do período de tratamento hospitalar psiquiátrico (BRASIL, 2004; ABP, 2014).

Como consequência da Reforma Psiquiátrica, a Associação Brasileira de Psiquiatria, em conjunto com outras entidades médicas, passou a estabelecer orientações quanto ao novo modelo assistencial hospitalar. Segundo estas, os hospitais psiquiátricos devem dispor de estrutura necessária para o manejo de pacientes em crise até a sua estabilização clínica, contando com equipe multidisciplinar submetida a capacitação e treinamento contínuo (ABP, 2014).

2.3.2 - Tempo de permanência em hospitais psiquiátricos

Com a redução do número de leitos psiquiátricos no país, torna-se imperativo que pacientes não permaneçam internados no hospital psiquiátrico após a resolução do tratamento do episódio agudo. A falta de recursos ambulatoriais, de moradia e de apoio familiar são frequentemente citados entre os motivos que dificultam as altas hospitalares, prolongando as internações. A consequência é a ocupação de proporção importante de leitos de maneira inadequada devido à

ausência de uma estrutura extra-hospitalar bem articulada e resolutive (DIMENSTEIN; BEZERRA, 2009; VIGOD *et al.*, 2013).

A deficiência na assistência extra-hospitalar não é uma exclusividade do Brasil. Estudos demonstram que, embora o tempo de internação em hospitais psiquiátricos tenha diminuído nos Estados Unidos nos últimos 30 anos, ele ainda é significativamente maior quando comparado com hospitais gerais. O paciente pode estar estabilizado para receber alta para um nível menos complexo de assistência, com base nos padrões do *Medicaid*, mas ela pode ser adiada devido às listas de espera para atendimento nas instalações extra-hospitalares. Os dias de espera são denominados “dias administrativos” ou “dias não agudos” com reembolso menor da diária, de \$1.255,02 para \$416,95, ou nenhum reembolso pelo *Medicaid* (CHENG *et al.*, 2016).

O tempo médio de internação de pacientes com transtornos mentais graves em hospitais psiquiátricos norte-americanos diminuiu de 12,8 para 9,7 dias entre 1995 e 2002 (WATANABE-GALLOWAY; ZHANG, 2007). No continente europeu, estudo de coorte com acompanhamento de 14 meses, envolvendo 7.302 pacientes, encontrou que o tempo médio de internação psiquiátrica em dias em cinco países foi: Bélgica (55,1); Alemanha (37); Itália (17,9); Polônia (33,4) e Reino Unido (46,2) (DIMITRI *et al.*, 2018).

Estudos realizados em hospitais psiquiátricos brasileiros mostraram um tempo médio de internação de 26 dias, significativamente superior ao tempo médio de 17 dias em unidades psiquiátricas de hospitais gerais (SOUZA *et al.*, 2008; BRENNER *et al.*, 1999; BOTEGA, SCHECHTMAN, 1997, ZANARDO *et al.*, 2017; ROCHA *et al.*, 2021).

A tabela 2 mostra o tempo médio encontrado nos estudos em cada país

Tabela 2 - Tempo médio de internação em hospitais psiquiátricos

País	Estudo	Dias
EUA	Watanabe-Galloway, 2007, LEE, 2012	9,7
Itália	Dimitri, 2018	17,9
Brasil	Souza, 2008; Brenner, 1999; Botega, 1997; Rocha, 2021	26,0
Polônia	Dimitri, 2018	33,4
Alemanha	Dimitri, 2018	37,0
Reino Unido	Dimitri, 2018	46,2
Bélgica	Dimitri, 2018	55,1

Fonte: elaboração do autor

A reinternação psiquiátrica está relacionada a múltiplos fatores, que estão além da gravidade do transtorno mental. A farmacoterapia antipsicótica deve ser avaliada, principalmente pelo espectro de tolerabilidade, como um potencial fator associado ao de risco de reinternações (SHAMEER *et al.*, 2018). A reinternação está também associada às características sociodemográficas dos pacientes, à adesão ao tratamento, à modalidade e à qualidade do tratamento ambulatorial disponibilizado (SILVA, BASSANI, PALAZZO, 2009; BARROS *et al.*, 2010; LOCH, 2012).

A análise dos períodos e frequências de reinternações pode ser utilizada como indicador da efetividade de tratamentos em saúde, proporcionando uma melhor avaliação das consequências clínicas e econômicas do uso de farmacoterapias a longo prazo (FISCHER; ANENA; KLAZINGA, 2012; DURBIN *et al.*, 2007;). Contextualizar as taxas de reinternação psiquiátrica torna-se relevante na busca da discussão sobre a efetivação teórico-prática da assistência em saúde mental, à luz da premissa da qualidade do acesso, do acompanhamento e dos tratamentos ditados pelas políticas públicas de saúde mental; dos princípios e diretrizes do SUS; e da Reforma Psiquiátrica brasileira (RAMOS; GUIMARÃES; ENDERS, 2011; ROCHA *et al.*, 2021).

2.4 – Determinantes sociais na saúde mental

Há uma relação de mão dupla entre os determinantes sociais da saúde e os transtornos mentais, pois esses podem interferir negativamente nas escolhas pessoais e afetar as condições de vida, limitando as oportunidades ao longo da vida. O gradiente social na saúde, que vai do topo à base do espectro socioeconômico da população, impacta no risco de agravamento do transtorno mental e no acesso aos serviços de saúde, portanto, a abordagem dos determinantes sociais pode melhorar os resultados das ações na saúde mental. Políticas públicas que possam garantir maior equidade na distribuição de recursos são necessárias para reduzir as possíveis diferenças na assistência aos pacientes devido aos determinantes sociais (ALEGRÍA *et al.*, 2018).

Uma melhor equidade em saúde mental é improvável sem uma compreensão e direcionamento mais aprofundados dos fatores causais relacionados

aos determinantes sociais. A importância da renda, educação, emprego, segurança da moradia, das condições ambientais, do abuso e negligência com a infância e da falta de apoio social tem, repetidamente, demonstrado influência nos resultados em saúde mental. Entretanto, esses dados são frequentemente coletados de maneira incompleta na prática clínica, tendo assim utilidade limitada na prestação de assistência (DEFERIO *et al.*, 2019).

Políticas públicas voltadas para a inclusão e melhoria das condições de saúde dos pacientes que passaram pelo processo de desinstitucionalização devem ser discutidas problematizando os determinantes sociais. Estas políticas públicas, locais e intersetoriais, que consideram as dimensões socioculturais destes pacientes e uma rede de serviços substitutivos bem estruturada podem promover a superação do modelo asilar na assistência na saúde mental (BOSI *et al.*, 2014; DIMENSTEIN *et al.*, 2017).

3 - OBJETIVO GERAL

Realizar uma avaliação farmacoepidemiológica de uma coorte de pacientes com transtorno mental grave após alta hospitalar.

3.1 - Objetivos específicos

- Descrever as características clínicas e demográficas dos pacientes;
- Descrever as taxas de reinternação dos pacientes, estratificadas pelo antipsicótico utilizado;
- Avaliar os fatores sociodemográficos e clínicos que influenciam na ocorrência da reinternação;
- Estimar o custo direto das internações e do tratamento ambulatorial de transtornos mentais graves em um hospital psiquiátrico público;
- Estimar a economia de recursos financeiros na alteração de parâmetros que reduzem o número de reinternações.

4 - MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 - Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo de coorte não concorrente, com base na revisão de prontuários de pacientes acompanhados em um hospital psiquiátrico público de Brasília, Distrito Federal. Entraram na coorte pacientes que foram hospitalizados e receberam alta da internação index no período de 01 de janeiro a 31 de dezembro de 2012, data do fechamento da coorte. Os pacientes foram acompanhamentos até 31 de dezembro de 2017.

4.2 - População de estudo e amostra

Para o cálculo do tamanho amostral foi considerada a proporção de reinternação de 60%, que é a taxa média de readmissão descrita na literatura (LIN *et al.*, 2019; ABDEL-BAKI *et al.*, 2019). Foi utilizada a metodologia para estimação de proporções para populações finitas (BOLFARINE & BUSSAB, 2005), na qual o tamanho amostral é dado por:

$$n = \frac{N}{\frac{(N-1)E^2}{p(1-p)z_{\alpha}^2} + 1}$$

Onde:

- z_{α} percentil da distribuição normal correspondente ao nível de significância α ;
- E margem de erro;
- N tamanho da população;
- p proporção de reinternação.

Considerando um nível de significância de 5% e uma margem de erro de 5%, o tamanho amostral ideal é de pelo menos 287 pacientes. A função de cálculo amostral do *software* R[®] foi utilizada para a estimativa.

Os números dos prontuários eletrônicos dos pacientes foram aleatorizados pelo programa *Microsoft Excel*[®], através da ferramenta *Sort Range Randomly*, de maneira a permitir que todos os pacientes tivessem oportunidade de serem selecionados para o estudo.

No período de entrada na coorte (01 de janeiro a 31 de dezembro de 2012), 1.273 pacientes com transtornos mentais graves tinham registro da uma primeira alta no tempo de acompanhamento do estudo (internação índice).

4.3 - Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo pacientes com transtorno mental grave, identificados através do CID da última hipótese diagnóstica registrada pelo médico psiquiatra assistente, que receberam alta hospitalar da internação index no período de 01 de janeiro a 31 de dezembro de 2012 e que continuaram sendo acompanhados até 31 de dezembro de 2017.

4.4 - Critérios de exclusão

Pacientes que continuaram o tratamento de manutenção (extra-hospitalar) em serviços de outra unidade da federação e aqueles sem nenhum dado ou registro em prontuário eletrônico foram excluídos do estudo.

4.5 - Coleta de dados

Um formulário eletrônico para coleta de dados, adaptado do projeto “Avaliação farmacoeconômica e farmacoepidemiológica de neurolépticos atípicos no Sistema Único de Saúde”, foi construído pelo pesquisador, utilizando o programa Epiinfo® versão 7. 2 (Apêndice A). A finalidade deste instrumento foi registrar os dados sociodemográficos e clínicos obtidos pelo pesquisador por meio da revisão de cada prontuário. Esse instrumento foi avaliado em pré-teste. Nesse estudo piloto, foi feito um teste do formulário de coleta de dados com os cem primeiros prontuários que foram então revisados por outro pesquisador. Foram realizados ajustes no formulário para a padronização do registro dos dados, permitindo a exatidão quando coletados por diferentes membros da equipe de pesquisa. E ajustes quanto ao formato do formulário incluindo a ordenação da sequência lógica das questões e aumento de espaços para o preenchimento. O pré-teste permitiu avaliar o tempo necessário para a coleta das informações na revisão dos prontuários e verificar se

as instruções para a coleta estariam sendo seguidas uniformemente por toda equipe.

Seguindo o cronograma da realização estudo, optou-se pela revisão de maior número possível de prontuários dentro do prazo estabelecido para a coleta de dados. Assim, foram acessados aleatoriamente prontuários de 797 pacientes, dos quais 172 foram excluídos pelos seguintes motivos: 144 sem dados registrados; e 28 que foram acompanhados em outra Unidade da Federação/UF após a alta da internação índice. Portanto, do total de pacientes que receberam alta em 2012, foram selecionados 625 participantes (49,1%) para o estudo (Figura 1).

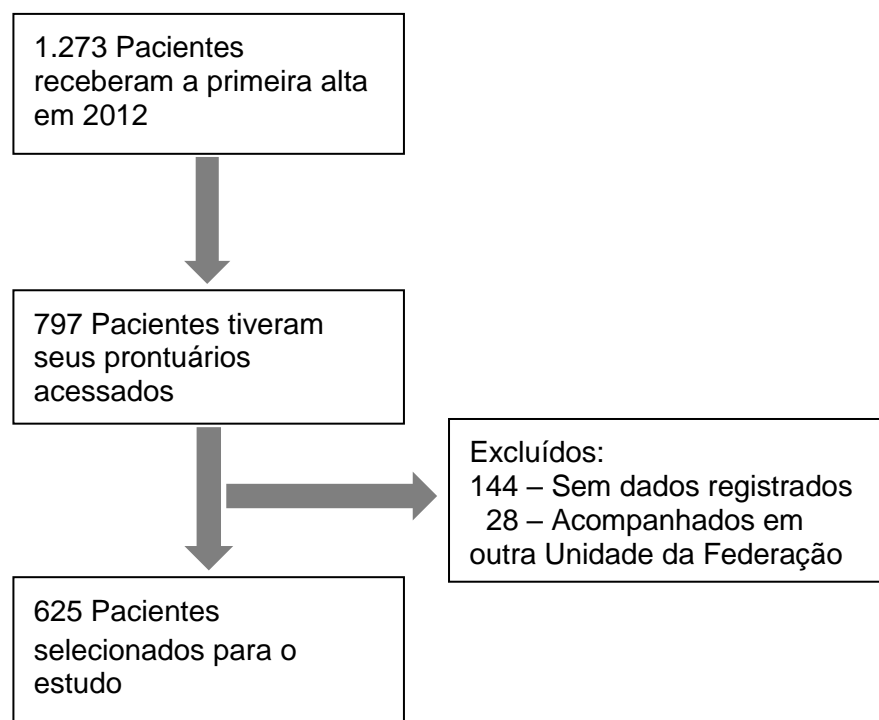


Figura 2 – Fluxograma de seleção dos pacientes para o estudo

As variáveis sociodemográficas (sexo, idade, proveniência, coabitação, habitação, escolaridade e ocupação) e clínicas (uso de tabaco e uso de álcool, uso de drogas, tentativa de suicídio, adesão ao tratamento, interrupção do tratamento por falta do antipsicótico no SUS, troca do antipsicótico devido à Reação Adversa ao Medicamento (RAM) e antipsicótico em uso) que poderiam influenciar no risco de reinternação foram compiladas da última atualização dos dados cadastrais dos pacientes e dos relatos médicos registrados em prontuários.

4.6 - Análises estatísticas dos dados

4.6.1 - Características clínicas e demográficas dos pacientes

Análises estatísticas descritivas foram realizadas para avaliar as características sociodemográficas e clínicas. Na análise das variáveis categóricas foram usadas as frequências absoluta e relativa, e, para as variáveis quantitativas, medidas de posição, tendência central e dispersão.

Para avaliar a correlação da proporção de pacientes com o Índice de Desenvolvimento de Humano (IDH) de cada região do Distrito Federal foi realizada uma regressão linear simples, considerando os dados populacionais da última pesquisa distrital por amostra de domicílios, realizada em 2018 (CODEPLAN, 2018).

4.6.2 - Taxas de reinternação

Para avaliar as taxas de reinternações foram selecionados os pacientes que tiveram pelo menos uma reinternação no período de acompanhamento.

As taxas de reinternação no período de cinco anos foram calculadas para os pacientes em monoterapia e politerapia antipsicótica. Entre os que estavam em monoterapia foram calculadas as taxas de reinternação para os grupos que utilizaram típicos, atípicos e para cada antipsicótico.

4.6.3 - Avaliação dos fatores que influenciam na reinternação

Para avaliar os fatores que influenciam no tempo até a ocorrência de reinternação foram realizadas Regressões de Cox uni e multivariada (COX, 1972).

A partir da definição clara e objetiva do tempo inicial do estudo, data da alta da primeira internação, definiu-se a variável resposta, que é o tempo de falha. Ou seja, o tempo até a ocorrência da reinternação. A unidade de medida do tempo de falha foi medida em dias.

A Regressão de Cox ou Modelo de Riscos Proporcionais modela a taxa de falha entre as covariáveis e a interpretação dos coeficientes dá-se pela

Razão de Taxas de Falha ou Risco Relativo (RR). A interpretação do Risco Relativo é similar à da Razão de Chances (OR) da Regressão Logística (COLOSIMO & GIOLO, 2006). A opção pela Regressão de Cox foi devido ao fato de se utilizar como variável resposta não só o evento, que neste caso é a reinternação ou não, mas também o tempo de falha, que em uma Regressão logística entraria no modelo como variável explicativa.

Foi implementado o método *Stepwise* (EFROYMSON, 1960) para seleção das variáveis. Esse método é definido como uma mescla dos métodos *Backward* e *Forward*. Foram selecionadas para a análise multivariada as variáveis que apresentaram um valor-p inferior a 0,25, a partir da análise univariada por meio do método de Forward (EFROYMSON, 1960).

Para a análise multivariada foi aplicado o método *Backward*. Esse método consiste no procedimento de retirar, uma por vez, a variável de maior valor-p, repetindo o procedimento até que restem no modelo somente variáveis significativas (EFROYMSON, 1960). Para o método *Backward* foi adotado um nível de 5% de significância, sendo aceitas também variáveis com valor-p pouco acima desse valor, sendo as mesmas consideradas marginalmente significativas.

A suposição dos riscos proporcionais para o modelo de Cox foi verificada utilizando o teste da proporcionalidade dos riscos (COLOSIMO & GIOLO, 2006), considerando o nível de significância de 5%. O RR foi utilizado como medida de efeito baseada na razão de ocorrência de reinternação.

Por serem consideradas clínica e epidemiologicamente importantes, as variáveis explicativas utilizadas na análise foram:

- sociodemográficas – coabitação (com ou sem companheiro), sexo e habitação;
- clínicas – uso frequente de tabaco e/ou álcool, uso de drogas (cannabis e/ou cocaína), tentativa de suicídio, adesão ao tratamento, interrupção do tratamento por falta do antipsicótico SUS, troca do antipsicótico por falta de resposta terapêutica, troca do antipsicótico devido a reações adversas ao medicamento, grupo de antipsicóticos em uso (típico ou atípico), antipsicótico em uso.

Análise de resíduos de Cox-Snell foi realizada para estimar o ajuste do modelo.

O *software* utilizado nas análises foi o R[®] (versão 3.6.1).

4.6.4 - Estimativas de custos diretos do tratamento

Foram considerados os custos diretos utilizando o método *top-down* (de cima para baixo) a partir dos custos totais, registrados pela instituição hospitalar. Os custos descritos por paciente foram calculados com base na perspectiva econômica da unidade hospitalar e nos valores em moeda corrente de 2019.

Os dados de custos diretos totais e de produtividade (número de atendimentos) foram acessados por meio do Sistema de Apuração e Gestão de Custos do Sistema Único de Saúde (APURASUS), do Ministério da Saúde (<http://aplicacao.saude.gov.br/apurasus/login.jsf>). O custo direto total do tratamento na internação e no ambulatório do hospital é composto de custos com recursos humanos, materiais de consumo, serviços contratados de terceiros e despesas gerais.

Para o cálculo do custo dos dias de internação (*CDI*) durante o período de acompanhamento, multiplicou-se o total de dias de internação (*Ti*) pelo valor do custo médio de uma diária do leito hospitalar (*Cmd*). Para o cálculo considerou-se a ocupação de todos os leitos (em número de 84) durante todos os dias do mês:

$$CDI = Ti \times Cmd$$

O custo pelo número de internações (*CNI*) foi obtido pelo produto do custo médio por internação (*Cmi*) e o número de internações (*Ni*) que os pacientes tiveram no período:

$$CNI = Cmi \times Ni$$

Para o cálculo do custo do tratamento ambulatorial (*CTA*) dividiu-se a soma dos tempos entre as internações ($\sum Ta$), número de dias que cada paciente permaneceu de alta no período, pelo produto do custo médio (*Cma*) de cada atendimento e o tempo entre cada consulta ambulatorial (60 dias):

$$CTA = \frac{\sum Ta}{Cma \times 60}$$

Foram calculados os custos pelas internações dos pacientes em monoterapia antipsicótica que fizeram uso de antipsicóticos típicos e atípicos, e dos que tiveram adesão ou não ao tratamento ambulatorial.

Os valores apresentados foram relativos ao ano de 2019 e foram convertidos em dólar americano (US \$) na cotação do Banco Central do Brasil de 31/12/2019.

4.7 - Considerações éticas

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP), da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde da Secretaria de Estado da Saúde do Distrito Federal/FEPECS-SESDF sob o n.º. 2.138.356 (Apêndice B).

Como não houve participação direta do sujeito de pesquisa, sendo os dados coletados de perfil epidemiológico, sem identificação dos pesquisados, foi dispensada a necessidade de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido/TCLE.

Os pesquisadores envolvidos na coleta de dados, por exigência do COEP, assinaram termo de sigilo e confidencialidade em relação às informações obtidas. No formulário de coleta, os pacientes foram identificados pelo número do prontuário. Os arquivos originais foram protegidos por meio de senha garantindo o acesso exclusivo apenas aos pesquisadores principais.

5 - RESULTADOS

5.1 - Características demográficas e clínicas

Foram analisados dados registrados em prontuários de 625 pacientes. A idade média era de 37 ± 11 anos e 51,5% dos pacientes eram do sexo masculino. A idade média dos pacientes no primeiro surto psicótico registrada foi de $23 \pm 8,3$ anos. O percentual de tentativa de suicídio foi de 11,0%, sendo a maioria (60,9%) do sexo feminino. Durante o período, 3,0% dos pacientes foram a óbito (Tabela 3).

Tabela 3 - Caracterização clínico-demográfica de pacientes de um hospital psiquiátrico da rede pública de Brasília/DF, acompanhados no período de 2012 a 2017 (N=625)

Variáveis	n (%)	Média	DP	Mediana
Sexo				
Masculino	322 (51,5)			
Feminino	303 (48,5)			
Idade (anos)		37	11	36
Idade no 1º surto psicótico (anos) ¹		22,8	8,3	20,0
Tentativa de suicídio	69 (11,0)	1,9	1,4	1,0
Masculino	27(39,1)			
Feminino	42 (60,9)			
Óbitos	19 (3,0)			

Fonte: Prontuários eletrônicos de pacientes - Secretaria de Estado da Saúde do Distrito Federal

¹ n = 189

O número médio de internações foi de $3,4 \pm 3,9$, com mediana de 2,0, ou seja, cinquenta por cento dos indivíduos tiveram duas internações ou menos no período de acompanhamento. O número de internações variou de 1 a 28. Já os primeiro e terceiro quartis foram 1 e 4, respectivamente, ou seja, 25% dos pacientes tiveram somente uma internação e 25% teve 4 internações ou mais. O tempo médio de permanência hospitalar foi de $16,7 \pm 29,5$ dias e mediana 10, com variação entre 1 e 382 dias. O tempo médio entre as internações foi de $669,9 \pm 685,0$ dias e mediana 373 com variação entre 1 e 2045 dias (Tabela 4).

Tabela 4 - Características das internações de pacientes em um hospital psiquiátrico da rede pública de Brasília/DF, acompanhados no período de 2012 a 2017 (N=625)

Variável	Média	DP	Mínimo	1ºQ	2ºQ	3ºQ	Máximo
Número de internações	3,4	3,9	1,0	1,0	2,0	4,0	28,0
Tempo ¹ de permanência hospitalar	16,7	29,5	1,0	5,0	10,0	18,0	382,0
Tempo ¹ entre internações	669,9	685,0	1,0	70,0	373,0	1320,0	2045,0

Fonte: Prontuários eletrônicos de pacientes – Secretaria de Estado da Saúde do Distrito Federal

¹Tempo em dias

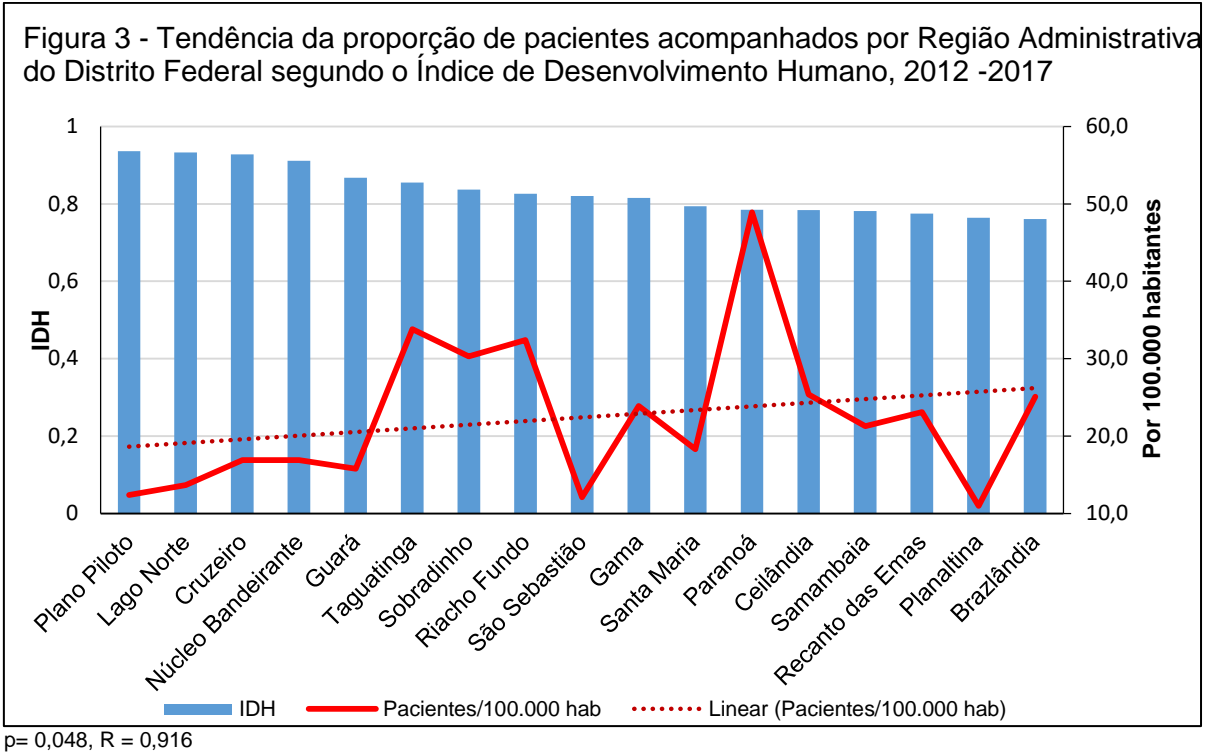
A maior parte dos pacientes (80,2%) residia no Distrito Federal. Quanto à coabitação, 75,6% dos pacientes não tinham companheiro (a). A maioria (89,9%) morava com familiares e 64,7% não chegou a completar o ensino fundamental. A maioria nunca trabalhou (36,8%) ou estava desempregada (35,1%) e 8,5% estavam afastados do trabalho devido à condição de paciente com transtorno mental grave (Tabela 5).

Tabela 5 - Perfil sociodemográfico de pacientes de um hospital psiquiátrico da rede pública de Brasília/DF acompanhados no período de 2012 a 2017

Variável		n	%
Proveniência	DF	501	80,2
	Municípios do entorno de Brasília	124	19,8
Coabitação	Sem companheiro	399	75,6
	Com companheiro	129	24,4
Habitação	Mora com familiares	518	89,9
	Mora só	19	3,2
	Mora em albergue público	17	3,0
	Morador de rua	17	3,0
	Outro tipo de moradia	5	0,9
Escolaridade	Analfabeto	320	64,7
	Fundamental	71	14,3
	Médio	91	18,4
	Superior	13	2,6
Ocupação	Nunca trabalhou	148	36,8
	Desempregado	141	35,1
	Empregado/Atividade regular	68	16,9
	Afastado devido à doença	34	8,5
	Aposentado por tempo de serviço	11	2,7
Total		625	100,0

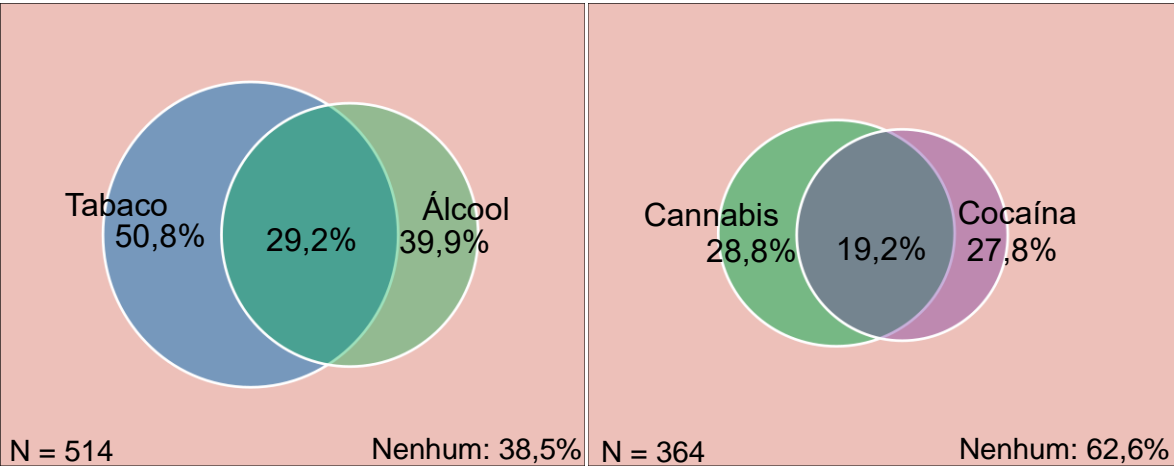
Fonte: Prontuários eletrônicos de pacientes - Secretaria de Estado da Saúde do Distrito Federal

Dos pacientes residentes no Distrito Federal, a maioria (24,3%) tinha origem na região administrativa de Ceilândia, seguida por Taguatinga (14,0%) e Samambaia (11,0%). A regressão linear simples mostra uma tendência significativa ($p=0,048$) de maior procedência de pacientes das regiões de menores Índices de Desenvolvimento Humano/IDH (Figura 3).



Dos pacientes, 38,5% não faziam uso de tabaco ou álcool, 50,8% faziam uso de tabaco (CID Z72.0) e 39,9% de álcool (CID Z72.1), sendo 29,2% usuários de ambos. A maioria (62,6%) não fazia uso de maconha ou cocaína, 28,8% eram usuários de maconha, 27,8% de cocaína e 19,2% de ambas (Figura 4).

Figura 4 - Uso de substâncias por pacientes de um hospital psiquiátrico da rede pública de Brasília/DF acompanhados no período de 2012 - 2017



Fonte: SESDF

A maioria dos pacientes (58,7%) tinha diagnóstico pertencente ao agrupamento F20-F29 (esquizofrenia, transtornos esquizotípicos e transtornos delirantes), seguidos pelos diagnosticados dentro do agrupamento F30-F39 (transtornos do humor ou do afeto) (34,1%) (Tabela 6).

Tabela 6 - Distribuição dos pacientes por agrupamento de CID10* de um hospital psiquiátrico da rede pública de Brasília/DF acompanhados no período de 2012 a 2017

CID	n	%
F20 – F29	367	58,7
F30 – F39	213	34,1
F10 – F19	17	2,7
G40	8	1,2
F60 – F69	7	1,1
F40 – F48	6	1,0
F70 – F79	4	0,6
F99	1	0,2
F06	1	0,2
F01.9	1	0,2
Total	625	100,0

Prontuários eletrônicos de pacientes - Secretaria de Estado da Saúde do Distrito Federal

*Código Internacional da Doença da última hipótese diagnóstica

F20-F29 - esquizofrenia, transtornos esquizotípicos e transtornos delirantes

F30-F39 - transtornos do humor ou do afeto

F10-F19 - transtornos mentais e comportamentais devido ao uso de múltiplas drogas e ao uso de outras substâncias psicoativas

G40 - epilepsia e síndromes epilépticas idiopáticas definidas por sua localização (focal) (parcial) com crises de início focal

F60-F69 - transtornos da personalidade e do comportamento do adulto

F40-F48 - transtornos neuróticos, transtornos relacionados com o stress e transtornos somatoformes

F70-F79 - retardo mental

F99 - transtorno mental não especificado

F06 - outros transtornos mentais devidos a lesão e disfunção cerebral e a doença física

F01.9 - demência vascular não especificada

No tratamento de manutenção, a maior parte dos pacientes (82,9%) fez uso de antipsicóticos em monoterapia e o restante (17,1%), fez uso de 2 ou mais antipsicóticos associados. De acordo com relatos médicos em prontuário, 34,2% não aderiram ao tratamento e 13,9% interromperam o uso do medicamento devido à falta nas farmácias públicas. Houve a necessidade de troca do antipsicótico devido à não resposta terapêutica para 11,2% dos pacientes e, para 5,3%, devido à reação adversa ao antipsicótico utilizado (Tabela 7).

Tabela 7 - Características do tratamento de manutenção pacientes de um hospital psiquiátrico da rede pública de Brasília/DF acompanhados no período de 2012-2017

Variável		n	%
Monoterapia antipsicótica	Sim	518	82,9
	Não	107	17,1
Adesão ao tratamento	Sim	411	65,8
	Não	214	34,2
Interrupção do tratamento por falta no SUS ¹	Não	538	86,1
	Sim	87	13,9
Troca do antipsicótico por falta de resposta	Não	555	88,8
	Sim	70	11,2
Troca do antipsicótico devido a RAM ²	Não	592	94,7
	Sim	33	5,3

Fonte: Prontuários eletrônicos de pacientes - Secretaria de Estado da Saúde do Distrito Federal

¹Sistema Único de Saúde ²Reação Adversa ao Medicamento N= 625

Para os pacientes em monoterapia, o grupo dos antipsicóticos típicos foi o mais utilizado (71,0%), sendo o haloperidol (62,3%) o mais prescrito (Tabela 8).

Tabela 8 - Monoterapia antipsicótica utilizada no tratamento de manutenção de pacientes de um hospital psiquiátrico da rede pública de Brasília/DF acompanhados no período de 2012-2017

Variável		n	%
Antipsicótico utilizado	Haloperidol	323	62,3
	Risperidona	72	13,9
	Quetiapina	31	6,0
	Clorpromazina	30	5,8
	Olanzapina	19	3,7
	Aripiprazol	15	2,9
	Clozapina	13	2,5
	Levomepromazina	11	2,1
	Tioridazina	4	0,8
Grupo de antipsicóticos	Típico	368	71,0
	Atípico	150	29,0
Total		518	100,0

Prontuários eletrônicos de pacientes - Secretaria de Estado da Saúde do Distrito Federal

5.2 - Taxas de reinternações hospitalares

O grupo de pacientes em politerapia, que utilizou mais de um antipsicótico no tratamento de manutenção, teve a menor taxa de reinternação (52,3%) seguido pelo grupo em monoterapia que utilizava antipsicóticos atípicos (54,0%) (tabela 9).

Tabela 9 - Taxas de reinternações de pacientes por farmacoterapia utilizada em um hospital psiquiátrico da rede pública de Brasília/DF acompanhados no período de 2012 a 2017, N=625

Farmacoterapia antipsicótica	n (%)	Taxa de reinternação (%)
Monoterapia	518 (82,8)	65,2
Típicos	368 (71,0)	69,8
Atípicos	150 (29,0)	54,0
Politerapia	107 (17,2)	52,3

Fonte: Prontuários eletrônicos de pacientes - Secretaria de Estado da Saúde do Distrito Federal

O grupo de pacientes tratados com o antipsicótico típico clorpromazina teve a maior taxa de reinternação no período (73,3%), seguido pelo haloperidol (70,6%). O grupo que utilizou o aripiprazol e o que usou a quetiapina tiveram as maiores taxas de reinternação (60,0% e 58,1% respectivamente) entre os antipsicóticos atípicos (Tabela 10).

Tabela 10 - Taxa de reinternação em um hospital psiquiátrico da rede pública de Brasília/DF, estratificada por antipsicótico utilizado, 2012 a 2017

Grupo Antipsicótico	Antipsicótico	n	Taxa de reinternação % (n)
Típicos	Clorpromazina	30	73,3 (22)
	Haloperidol	323	70,6 (228)
	Levomepromazina	11	54,5 (6)
	Tioridazina	4	25,0 (1)
Atípicos	Aripiprazol	15	60,0 (9)
	Quetiapina	31	58,1 (18)
	Clozapina	13	53,8 (7)
	Risperidona	72	52,8 (38)
	Olanzapina	19	47,4 (9)
Total		518	65,2 (338)

Fonte: Prontuários eletrônicos de pacientes - Secretaria de Estado da Saúde do Distrito Federal

Considerando a formulação dos antipsicóticos, o grupo de pacientes que utilizou a risperidona depot teve a maior taxa de reinternação no período (83,3%) entre os injetáveis de ação prolongada (tabela 11).

Tabela 11 - Taxas de reinternações de pacientes por antipsicótico utilizado em um hospital psiquiátrico da rede pública de Brasília/DF acompanhados no período de 2012 a 2017

Grupo Antipsicótico	Antipsicótico	n	Reinternação % (n)
Típicos	Clorpromazina	30	73,3%(22)
	Haloperidol	281	70,8% (199)
	Levomepromazina	11	54,5% (6)
	Tioridazina	4	25,0% (1)
Atípicos	Aripiprazol	15	60,0% (9)
	Quetiapina	31	58,1% (18)
	Clozapina	13	53,8% (7)
	Risperidona	66	50,0% (33)
	Olanzapina	19	47,4% (9)
Injetáveis de AP ¹	Risperidona Depot	6	83,3% (5)
	Haloperidol Depot	42	69,0%(29)
Total		518	65,2%(338)

Fonte: Prontuários eletrônicos de pacientes - Secretaria de Estado da Saúde do Distrito Federal

¹ Injetáveis de Ação Prolongada

5.3 - Fatores que podem influenciar na ocorrência de reinternações

5.3.1 - Análise univariada

A Tabela 12 apresenta os resultados da análise univariada. As variáveis: tabagismo e etilismo; uso de drogas; adesão ao tratamento; interrupção do tratamento por falta do medicamento no SUS; grupo de antipsicótico em uso; e o antipsicótico usado no tratamento influenciaram de forma significativa no tempo até a reinternação.

Na regressão de Cox, o risco relativo (RR) incorpora o tempo até a falha, ou seja, se o paciente teve uma reinternação em menor tempo, ele terá um risco maior de reinternar novamente.

Houve influência estatisticamente significativa do uso de substâncias sobre a reinternação. Indivíduos não fumantes e que não fazem uso de álcool apresentaram uma redução de 30,0% no risco de reinternação quando comparados àqueles que são tabagistas e/ou elitistas. Os que não fazem uso de maconha e/ou cocaína apresentaram uma redução de 28,0% no risco de reinternação quando comparados aos que fazem uso.

Indivíduos que não aderiram ao tratamento tiveram um aumento de 100,3% no risco de reinternação. Os que não interromperam o tratamento por falta do medicamento no SUS tiveram o risco diminuído em 27,0% quando comparado a indivíduos que interromperam por este motivo. Quando comparados aos antipsicóticos atípicos, os antipsicóticos típicos aumentaram o risco de internação em 37,0%. Quando se considera os medicamentos individualmente, o haloperidol aumentou o risco de reinternação em 22,0%. Por outro lado, ter utilizado risperidona reduziu em 25,0% o risco de reinternação.

Tabela 12 - Resultados de análise de regressão de Cox univariada para reinternação de pacientes em um hospital psiquiátrico da rede pública de Brasília/DF acompanhados no período de 2012 a 2017 (N= 625)

Fator		β	RR	IC95%	Valor-p
Coabitação	Com companheiro	0,00	1,00	-	-
	Sem companheiro	0,10	1,10	[0,92;1,33]	0,295
Sexo	Feminino	0,00	1,00	-	-
	Masculino	0,10	1,11	[0,95;1,29]	0,208
Habitação	Mora com familiares	0,00	1,00	-	-
	Mora só	0,06	1,06	[0,72;1,55]	0,768
	Albergado	0,01	1,01	[0,61;1,65]	0,997
	Morador de rua	0,00	1,11	[0,73;1,68]	0,624
Tabagismo/Etilismo	Outro Tipo	-0,59	0,56	[0,18;1,73]	0,310
	Ambos	0,00	1,00	-	-
	Tabagismo	-0,12	0,89	[0,72;1,09]	0,264
	Etilismo	-0,25	0,78	[0,59;1,03]	0,083
Uso de drogas	Nenhum	-0,36	0,70	[0,58;0,85]	<0,001
	Cannabis	0,00	1,00	-	-
	Cocaína	0,07	1,07	[0,72;1,60]	0,724
	Cocaína e Cannabis	0,11	1,12	[0,81;1,55]	0,486
Tentativa de suicídio	Nenhuma	-0,32	0,72	[0,54;0,97]	0,032
	Não	0,00	1,00	-	-
Adesão ao Tratamento	Sim	0,18	1,20	[0,96;1,50]	0,107
	Não	0,00	1,00	-	-
Interrupção do tratamento por falta no SUS ¹	Sim	0,71	2,03	[1,79;2,39]	<0,001
	Não	0,00	1,00	-	-
Troca do antipsicótico por falta de resposta	Sim	-0,31	0,73	[0,58;0,92]	0,006
	Não	0,00	1,00	-	-
Troca do antipsicótico devido a RAM ²	Sim	0,06	1,07	[0,84;1,35]	0,598
	Não	0,00	1,00	-	-
Grupo de Antipsicóticos em uso	Sim	0,09	1,09	[0,81;1,46]	0,558
	Não	0,00	1,00	-	-
Antipsicótico em uso	Atípico	0,00	1,00	-	-
	Típico	0,31	1,37	[1,16;1,69]	0,001
Aripiprazol	Não	0,00	1,00	-	-
	Sim	-0,35	0,70	[0,26;1,88]	0,481
Clorpromazina	Não	0,00	1,00	-	-
	Sim	0,09	1,09	[0,81;1,47]	0,575
Clozapina	Não	0,00	1,00	-	-
	Sim	-0,07	0,93	[0,54;1,61]	0,793
Haloperidol	Não	0,00	1,00	-	-
	Sim	0,20	1,22	[1,03;1,44]	0,021
Levomepromazina	Não	0,00	1,00	-	-
	Sim	0,33	1,39	[0,82;2,36]	0,225
Olanzapina	Não	0,00	1,00	-	-
	Sim	-0,25	0,78	[0,49;1,24]	0,289
Quetiapina	Não	0,00	1,00	-	-
	Sim	-0,26	0,77	[0,54;1,12]	0,171
Risperidona	Não	0,00	1,00	-	-
	Sim	-0,29	0,75	[0,58;0,96]	0,024
Tioridazina	Não	0,00	1,00	-	-
	Sim	-0,12	1,12	[0,42;3,00]	0,817

Fonte: dados da pesquisa

β – Coeficiente de regressão

RR – Risco Relativo

IC 95% - Intervalo de Confiança de 95%

¹ Sistema Único de Saúde

² Reação Adversa a Medicamento

5.3.2 - Análise multivariada

A partir das variáveis selecionadas na análise univariada foi ajustado o modelo multivariado de regressão de Cox. O modelo inicial foi composto pelas variáveis que apresentaram, de acordo com o método *Forward*, valor-p inferior a 0,250: sexo; tabagismo/etilismo; uso de drogas; tentativa de suicídio; adesão ao tratamento; interrupção tratamento por falta no SUS; e grupo de antipsicóticos em uso.

Utilizando a variável antipsicóticos em uso não houve evidência da adequabilidade do modelo de Cox, optando-se assim pelo modelo com a variável grupo de antipsicóticos composta pelo grupo dos antipsicóticos típicos e pelo grupo dos antipsicóticos atípicos.

Após ajuste na análise multivariada, permaneceram no modelo a adesão ao tratamento e o grupo de antipsicóticos, cujos valores do Risco Relativo ajustado estão apresentados na tabela 13.

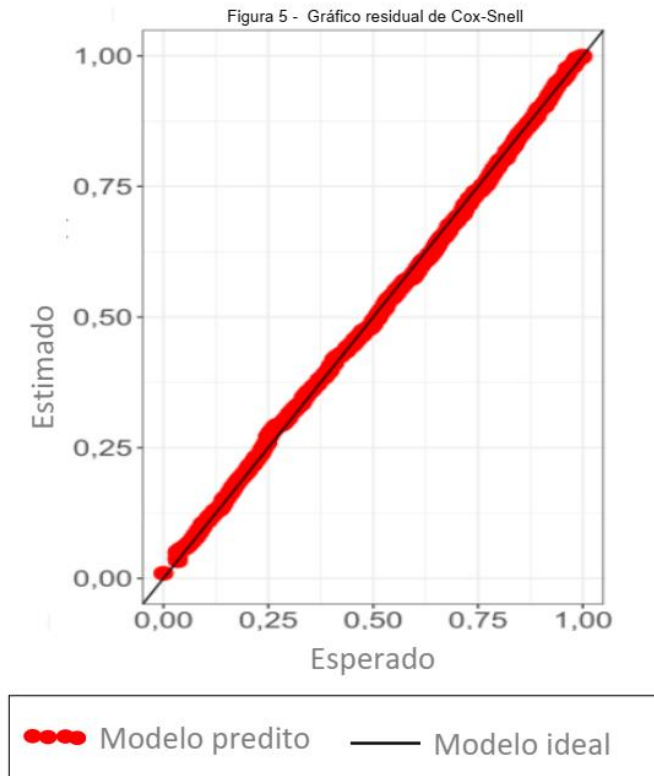
Tabela 13 - Resultados da Regressão Multivariada de Cox para reinternação de pacientes em um hospital psiquiátrico da rede pública de Brasília/DF acompanhados no período de 2012 a 2017

Fator	β	RR ajustado	I.C. - 95%	Valor-p
Não adesão ao tratamento	0,68	1,92	[1,63; 2,27]	<0,001
Grupo de antipsicóticos típicos	0,23	1,25	[1,03; 1,52]	0,023

Fonte: dados da pesquisa
 β – Coeficiente de regressão
 I.C.- 95% - Intervalo de Confiança de 95%
 RR – Risco Relativo

Controlando-se as demais variáveis, o risco de reinternação é aumentado em 25,0% quando utilizado um antipsicótico típico, em comparação àqueles que utilizaram atípicos; indivíduos que não aderiram ao tratamento apresentaram um aumento de 92,0% no risco de reinternação em relação aos que aderiram.

A figura 5 apresenta o gráfico residual de Cox-Snell. Os resíduos modificados apresentaram a mesma distribuição dos erros aleatórios, pois tendem a se concentrar na reta, portanto, seguem a distribuição exponencial, demonstrando bom ajuste do modelo.



5.4 - Estimativas de custos

A tabela 14 apresenta os dados de custos mensais da internação, referentes ao ano de 2019. O gasto com recursos humanos representou o item de maior custo, ou seja, o principal direcionador de custos identificado na análise, seguido pelos serviços contratados de terceiros para o fornecimento de alimentação, vigilância e conservação. O custo diário médio por leito hospitalar foi de US \$392,68.

Tabela 14 - Custo direto (US \$) dos transtornos mentais graves no tratamento de internação em um hospital psiquiátrico público de Brasília/DF, 2019

Custo	Item de	Jan	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago	Set	Out	Nov	Dez	Média Mensal
Pessoal		775,313.12	782,372.10	779,820.16	807,525.71	780,803.15	792,731.62	807,900.35	787,256.96	772,522.89	831,208.97	824,250.45	847,928.66	799,136.18
Remuneração e Encargos		775,313.12	782,372.10	779,820.16	807,525.71	780,803.15	792,731.62	807,900.35	787,256.96	772,522.89	831,208.97	824,250.45	847,928.66	799,136.18
Materiais de Consumo		20,488.60	24,134.62	15,514.51	20,754.48	20,787.51	6,352.32	18,989.93	13,737.29	10,606.62	7,099.62	9,937.61	9,407.96	14,817.59
Transporte de Pacientes		463.57	866.09	490.46	554.50	825.31	692.89	561.55	599.32	553.47	678.30	381.11	655.44	610.17
Material de Escritório		178.62	238.48	149.26	293.42	1,116.00	99.71	437.15	239.91	206.33	284.19	166.71	548.23	329.83
Material Laboratorial		16.03	641.94	27.16	19.17	41.42	22.39	650.70	41.32	14.99	48.33	34.83	35.67	132.83
Material Médico-Hospitalar		1,648.58	3,211.35	1,006.89	2,186.97	1,786.36	1,218.76	2,182.03	4,702.17	3,870.37	2,181.25	904.88	3,165.40	2,338.75
Medicamentos		10,098.76	14,118.16	10,644.80	12,554.30	9,891.05	3,317.43	4,177.32	3,278.62	4,876.53	3,725.85	3,654.04	4,298.27	7,052.93
Outros Materiais de Consumo		8,083.06	5,058.60	3,195.94	5,146.12	7,127.38	1,001.14	10,981.18	4,875.96	1,084.93	181.70	4,796.04	704.96	4,353.08
Serviços de Terceiros		157,987.65	151,911.91	155,026.40	158,827.20	161,987.61	154,608.99	160,459.76	161,463.95	156,414.25	152,845.82	152,142.18	152,117.28	156,316.08
Aluguel de Máquinas e Equipamentos		353.07	353.07	360.06	386.21	392.90	386.75	387.64	399.67	402.78	372.92	355.95	326.64	373.14
Aluguel de Veículos		471.35	471.35	471.35	471.35	471.35	471.35	471.35	471.35	471.35	471.35	471.35	471.35	471.35
Coleta de Resíduos de Serviços de Saúde		32.86	37.17	27.26	29.80	28.06	29.01	18.14	40.65	19.18	25.85	14.03	18.26	26.69
Fornecimento de Alimentação		56,481.03	50,400.98	53,518.40	57,290.50	60,445.96	53,072.54	58,933.29	59,902.95	54,871.61	51,326.36	50,651.52	50,651.69	54,795.57
Limpeza e Conservação		35,806.57	35,806.57	35,806.57	35,806.57	35,806.57	35,806.57	35,806.57	35,806.57	35,806.57	35,806.57	35,806.57	35,806.57	35,806.57
Vigilância e Segurança		64,842.77	64,842.77	64,842.77	64,842.77	64,842.77	64,842.77	64,842.77	64,842.77	64,842.77	64,842.77	64,842.77	64,842.77	64,842.77
Despesas Gerais		21,983.99	80,238.51	20,204.18	20,226.25	20,794.43	20,727.16	19,029.23	20,441.43	22,537.53	13,200.50	19,487.79	12,843.52	19,281.78
Água e Esgoto		16,892.78	60,665.99	14,970.04	15,557.70	14,856.36	15,313.78	13,549.01	15,612.84	17,308.56	7,540.45	14,039.02	7,956.57	14,053.91
Energia Elétrica		4,396.60	16,772.52	4,539.52	3,973.93	5,243.46	4,718.76	4,785.61	4,133.98	4,534.35	5,184.34	4,973.06	4,411.24	4,587.98
Telecomunicações		694.62	2,800.00	694.62	694.62	694.62	694.62	694.62	694.62	694.62	475.71	475.71	475.71	639.89
Total Geral		975,773.35	3,943,624.00	970,565.24	1,007,333.63	984,372.70	974,420.08	1,006,379.27	982,899.63	962,081.29	1,004,354.91	1,005,818.03	1,022,297.42	989,551.63
Custo Diário Médio por Leito*		387.21	1,564.93	385.15	399.73	390.63	386.67	399.36	390.04	381.84	398.55	399.13	405.67	392.68

* Custo médio por Leito = Custo total /2520 (84 leitos x 30 dias)

Fonte: APURASUS /Ministério da Saúde, ano base 2019

Na tabela 15 são apresentados os dados de custos no tratamento ambulatorial. Como no tratamento na internação, dos itens que compõem o custo total, os maiores gastos foram com recursos humanos e serviços contratados de terceiros. O custo médio por atendimento calculado foi de US \$73.60

Tabela 15 - Custo direto (US \$) dos transtornos mentais graves no tratamento ambulatorial em um hospital psiquiátrico público de Brasília/DF, 2019

Item de Custo	Jan	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago	Set	Out	Nov	Dez	Média Mensal
Pessoal*	65,780.61	68,835.71	67,114.45	59,170.01	59,195.77	62,108.76	49,017.14	50,711.24	49,384.47	47,503.96	57,032.62	53,330.53	57,432.11
Material de Consumo	0,00	78.11	17.50	56.03	526.49	10.70	36.46	33.23	24.23	0.00	0.00	61.75	70.37
Serviços de Terceiros	18,598.78	18,598.97	18,597.85	18,597.52	18,596.21	18,596.12	14,692.47	14,541.34	14,535.78	14,535.32	14,530.61	14,531.55	16,579.38
Despesas Gerais	3,747.82	3,376.82	3,412.05	3,445.82	3,483.96	3,499.10	1,582.86	1,568.24	1,726.56	1,184.59	1,563.14	1,096.23	2,473.93
Custo Total	88,127.22	90,889.61	89,141.85	81,269.38	81,802.43	84,214.68	65,328.94	66,854.05	65,671.04	63,124.64	73,076.75	69,020.07	76,543.39
Produção/Atendimentos (n)	747	1.387	980	1.345	1.309	1.106	874	1.090	1.014	959	837	834	1.040
Custo Médio por Atendimento	117.98	65.53	90.96	60.42	62.49	76.12	74.75	61.33	64.76	65.82	87.37	82.76	73.60

* Provisões+Encargos+Benefícios+Remuneração

Fonte: APURASUS /Ministério da Saúde, ano base 2019

As características e custos do tratamento dos pacientes com transtornos mentais graves acompanhados no período de 2012 a 2017 são apresentados na tabela 16. O tempo médio de permanência dos pacientes na internação foi de 16,7 dias e uma mediana de 10 dias. O custo médio por internação foi de US \$7,064.76 e mediana de US \$4,319.47. O número médio de reinternações dos pacientes no período de acompanhamento foi de 3,4 e mediana de 2,0. O custo médio estimado pelo número de internações foi de US \$23,760.20 com mediana de US \$14,129.52. Os pacientes tiveram em média 670 dias de alta hospitalar, fazendo tratamento ambulatorial, com uma mediana de 373 dias. O custo estimado para o tratamento ambulatorial no período de acompanhamento foi de US \$1,340.21 e mediana de US \$1,724.68.

Tabela 16 - Características e custos (US \$) dos transtornos mentais graves em um hospital psiquiátrico público de Brasília/DF, 2012-2017, N= 625

Variável	Média (DP)	Mínimo	1ºQ	2ºQ	3ºQ	Máximo
Tempo de permanência na internação (dias)	16.67(29.55)	1.00	5.00	10.00	18.00	382.00
Custo médio por internação	7,064.76(10,821.56)	392.68	1,963.40	4,319.47	8,638.94	150,003.47
Número de internações	3.36(3.87)	1.00	1.00	2.00	4.00	28.00
Custo pelo número de internações	23,760.20(27,342.04)	7,064.76	7,064.76	14,129.52	28,259.04	197,813.28
Tempo de alta hospitalar (dias entre as internações)	669.92(684.99)	1.00	1.00	373.00	1,320.00	2,045.00
Custo do tratamento ambulatorial	1,340.21(926.15)	73.60	278.45	1,724.68	2,238.66	2,508.52

Os custos das internações de pacientes que trataram com antipsicóticos típicos e atípicos, que aderiram e não aderiram ao tratamento ambulatorial são apresentados na tabela 17. Os pacientes tratados com antipsicóticos atípicos tiveram em média 2,4 internações no período de acompanhamento, que representou um custo médio de US \$18,370.23. Os tratados com antipsicóticos típicos tiveram uma média de 3,8 internações a um custo médio de US \$25,558.50. Os pacientes que aderiram ao tratamento de manutenção tiveram em média 2,2 internações no período, com custo médio de US \$16,392.73 e aqueles que não aderiram tiveram 5,5 internações ao custo de US \$37,645.03.

Tabela 17 - Características do tratamento ambulatorial e custos (US \$) das internações de pacientes acompanhados em um hospital psiquiátrico público de Brasília/DF, 2012-2017, N= 625

Variáveis	n	Média (DP)	Mínimo	1ºQ	2ºQ	3ºQ	Máximo
Internações de pacientes em uso de antipsicóticos típicos*	368	3.76 (4.25)	1.00	1.00	2.00	4.00	28.00
Custo das internações de pacientes em uso de antipsicóticos típicos ^a		25,558.50 (28,882.39)	6,790.99	6,790.99	13,581.99	27,163.98	190,147.85
Internações de pacientes em uso de antipsicóticos atípicos*	150	2.42 (2.06)	1.00	1.00	2.00	3.00	13.00
Custo das internações de pacientes em uso de antipsicóticos atípicos ^b		18,370.23 (15,665.18)	7,591.00	7,591.00	15,182.01	22,773.01	98,683.03
Diferença entre os custos das internações de pacientes em uso de antipsicóticos típicos atípicos ^(a-b)	-	7,188.27 (13,217.20)	-800.01	-800.01	1,600.02	4,390.97	91,464.82
Internações de pacientes que não aderiram ao tratamento**	214	5.53 (5.20)	1.00	2.00	4.00	7.00	28.00
Custo das internações de pacientes que não aderiram ao tratamento ^c		37,645.03 (35,397.02)	6,806.78	13,613.56	27,227.13	47,647.47	190,589.90
Internações de pacientes que aderiram ao tratamento**	411	2.24 (2.26)	1.00	1.00	1.00	3.00	22.00
Custo das internações de pacientes que aderiram ao tratamento ^d		16,392.73 (16,544.74)	7,323.27	7,323.27	7,323.27	21,969.83	161,112.06
Diferença entre os custos das internações de pacientes que aderiram e não aderiram ao tratamento ^(c-d)	-	21,252.29 (18,852.28)	-516.49	6,290.29	19,903.85	25,677.65	29,477.85

* pacientes em monoterapia antipsicótica; ** tratamento ambulatorial; DP - desvio padrão; Q - quartil

6 - DISCUSSÃO

O estudo mostra que a maioria dos pacientes (82,9%) fez uso de monoterapia antipsicótica e preferencialmente de antipsicóticos típicos (71,0%), sendo o haloperidol o mais prescrito (62,3%) no tratamento de manutenção. A clara preferência pelo tratamento com um único antipsicótico, evidenciada no estudo, está de acordo com as diretrizes que endossam globalmente a prática rotineira da monoterapia antipsicótica (MCMILLAN *et al.*, 2017). Entretanto, a utilização de politerapia antipsicótica tem aumentado dos últimos anos, apesar de ser mais onerosa e com poucas evidências sobre sua eficácia e segurança (GALLING *et al.*, 2017). Estudos mostram a expansão do uso de politerapia antipsicótica em vários países, como no Japão, que chega a 90%, nos Estados Unidos (58%), em países do leste asiático (45%), na Áustria (47%) e a 20% na Itália (CONTRERAS & ÁLVAREZ, 2011).

Contrariando estudos que apontam uma tendência de diminuição da prescrição de antipsicóticos típicos e aumento da prescrição dos atípicos, em razão dos menores efeitos extrapiramidais e maior eficácia que esses apresentariam (JONES *et al.*, 2006; TANDON *et al.*, 2008; SHULMAN *et al.*, 2014), o presente estudo demonstra uma preferência pelo uso dos antipsicóticos típicos no tratamento da população estudada.

Encontrou-se no estudo um custo médio diário por paciente na internação hospitalar de US \$392.68, enquanto o custo por atendimento ambulatorial foi de US \$73.60. O custo de cada atendimento no ambulatório representou 18,7% do custo de uma diária na internação hospitalar. Esta diferença percentual é maior do que a encontrada (52,0%) em estudo prospectivo que acompanhou pacientes com transtornos mentais graves na República Tcheca (WINKLER *et al.*, 2018). Comparando com estudos realizados em hospitais psiquiátricos públicos dos Estados Unidos, o custo médio por unidade de atendimento ambulatorial encontrado, padronizado em uma consulta, é inferior ao custo médio de US \$207,00 (CARMONA *et al.*, 2018), o mesmo ocorrendo com o custo médio por dia de internação de US \$850,00 (STENSLAND; WATSON; GRAZIER, 2012).

No presente estudo não foi encontrada uma alta prevalência do gênero masculino (51%) entre os pacientes acometidos por transtornos mentais graves, como indicaram alguns estudos (ALEMAN; KAHN; SELTEN, 2003; ZIERMANS *et al.*, 2011). Por outro lado, prevalências semelhantes entre homens e mulheres foram também demonstradas em outros estudos (SAHA *et al.*, 2005; LEMOS-GIRÁLDEZ *et al.*, 2009; WALDER *et al.*, 2013),

A idade média (37 anos) dos pacientes egressos e acompanhados pela unidade hospitalar psiquiátrica foi semelhante à encontrada (39 anos) em estudo realizado em São Paulo (CARDOSO & GALERA, 2011). Esta idade média pertence a faixa etária da população economicamente ativa o que demonstra que os transtornos mentais graves podem acarretar perdas econômicas e sociais não só para o indivíduo, mas também para a sociedade.

A idade média no primeiro surto psicótico ($22,8 \pm 8,3$ anos) foi semelhante à encontrada em estudo realizado no leste da Inglaterra (KIRKBRIDE *et al.*, 2017). O percentual de registros de tentativas de suicídio encontrado no estudo (11%) foi maior do que o encontrado (2,8%) em estudo de base populacional realizado na cidade de Campinas, estado de São Paulo (BOTEGA *et al.*, 2009). Esta diferença está de acordo com evidências que associam as psicoses a um maior risco de tentativas e mortes por suicídio. Este risco é ainda mais alto durante o primeiro ano do tratamento, sendo cerca de duas vezes maior do que no curso posterior da doença. A tentativa de suicídio pode, portanto, ser um sinal de alerta precoce de um quadro psicótico iminente.

A maior prevalência de mulheres (60,9%) entre os pacientes que tentaram suicídio se aproxima da taxa registrada (69%) para a população geral no Sistema de Informação e Agravos de Notificação/SINAM no período de 2011 a 2016 (BRASIL, 2017). Apesar das taxas de tentativa serem maiores para o sexo feminino, a mortalidade por suicídio é maior entre homens (WHO, 2014).

No presente estudo os pacientes tiveram um tempo médio de permanência hospitalar (16,7 dias) menor do que o encontrado (26 dias) em outros estudos realizados no país (SOUZA *et al.*, 2008; BRENNER *et al.*, 1999; BOTEGA & SCHECHTMAN, 1997) e em países europeus (17,9 na Itália, 33,4 na Polônia, 37 na Alemanha, 46,2 no Reino Unido e 55,1 na Bélgica) (DIMITRI

et al., 2018). Entretanto o tempo de internação ainda é superior aos registrados em hospitais psiquiátricos norte-americanos (10 dias) (WATANABE-GALLOWAY & ZHANG, 2007; LEE; ROTHBARD; NOLL, 2012).

O intervalo médio entre as reinternações, ou o tempo médio que o paciente permaneceu na comunidade, foi a diferença entre a data das altas hospitalares e as próximas reinternações subsequentes até 31 de dezembro de 2017. Os pacientes tiveram em média 3,4 internações (mediana = 2,0; máximo = 28) com intervalo médio entre elas de 669,9 dias (mediana = 373; máximo = 2045) no período dos 5 anos de acompanhamento. As médias são superiores as encontradas no estudo realizado em hospital psiquiátrico alemão, com acompanhamento de 12 anos, envolvendo 17.145 pacientes, no qual a média de internações foi de 2,3 (mediana = 1; máximo = 89) com intervalo médio de 782 dias (IC 95% 742-824) (FRICK *et al.*, 2013).

Dos pacientes atendidos na unidade hospitalar psiquiátrica, 19,8% são provenientes de municípios que compõem o Entorno de Brasília. A busca de atendimento nos serviços de saúde do Distrito Federal pela população residente nos municípios do Entorno é uma realidade não só devido à proximidade geográfica, mas também pela insuficiência ou mesmo ausência de serviços especializados nestes locais, o que demonstra a desigualdade no acesso aos serviços de saúde mental.

A maioria dos pacientes provenientes do Distrito Federal residia nas Regiões Administrativas/RA de maior adensamento populacional, de menor renda percapita e com altos índices de violência provocadas pelo tráfico de drogas, de acordo com a Pesquisa Distrital por Amostra de Domicílios/PDAD (CODEPLAN, 2018), sendo: 24,3% em Ceilândia; 14,0% em Taguatinga e 11% em Samambaia. O fato da proporção de pacientes por 100.000 habitantes também ter sido maior para as Regiões Administrativas de menor Índice de Desenvolvimento Humano/IDH demonstra a vulnerabilidade social da maioria dos pacientes acompanhados pela unidade hospitalar. Nesta população, a baixa condição socioeconômica das pessoas portadoras de transtornos mentais graves, a residência em áreas mais pobres e sujeitas ao tráfico de substâncias ilícitas são determinantes sociais que associados às características clínicas e ao perfil de abuso de substâncias destes pacientes, podem os colocar em constante vulnerabilidade social.

O estudo demonstra que a maior parte dos pacientes não tinha companheiro (75,6%), morava com familiares (89,9%), era analfabeta (64,7%) e 36,8% nunca trabalhou. Esse perfil reflete o grau de limitação e vulnerabilidade social dos pacientes com transtornos mentais graves envolvidos no estudo e, conseqüentemente, a possível sobrecarga dos seus familiares e cuidadores. Esses dados demonstram a necessidade de assistência pública aos núcleos familiares para o enfrentamento do cuidado dos seus membros em sofrimento mental grave, e esse é certamente um desafio para as equipes multidisciplinares que acompanham os pacientes. Apesar de se saber que o envolvimento familiar é altamente recomendado nas diretrizes clínicas do tratamento, ele é muitas vezes mal implementado pelos serviços especializados. Assim, torna-se necessário estudar os modelos de envolvimento familiar existentes para a escolha daqueles que possam atender às diferentes demandas e culturas dos pacientes e de seus familiares (DIRIK *et al.*, 2017).

O estudo investigou o consumo de tabaco e álcool e uso abusivo de substâncias ilícitas. Fumantes somaram 50,8% e usuários frequentes de álcool 39,9%. Um percentual de 28,8 % dos pacientes relatou em anamnese fazer uso abusivo de maconha e 27,8% de cocaína. Excetuando a taxa de tabagistas as demais taxas são semelhantes a estudos anteriores que demonstraram que até 50% dos pacientes com psicoses exibem dependência de álcool ou drogas ilícitas. Esses mesmos estudos demonstraram que mais de 70% dos pacientes são dependentes de nicotina (MENEZES & RATTO, 2004; BRADY & SINHA, 2005; CARRÀ & JOHNSON, 2009; MORAN *et al.*, 2013; NESVÅG *et al.*, 2015).

Estudos têm demonstrado que a prevalência do uso destas substâncias é drasticamente aumentada em indivíduos com transtorno mental grave em relação à população geral (NAHAS *et al.*, 2017). Hartz e cols. avaliaram a comorbidade entre o uso de substâncias e transtornos psicóticos em uma amostra multicêntrica e multiétnica composta de 9.142 pacientes com diagnósticos validados pelo algoritmo de verificação do *software* OPCRIT® (Operational Criteria Checklist for Psychotic illness). Os resultados do estudo demonstraram que em relação à população em geral, os pacientes com transtornos mentais graves apresentaram riscos aumentados para o tabagismo

de 4,6 vezes, álcool de 4,0 vezes, maconha 3,5 e de 4,6 vezes para as outras substâncias de abuso (HARTZ *et al.*, 2014).

Estudos relacionam o uso prolongado de antipsicóticos com as altas taxas de uso de tabaco e álcool e abuso de substâncias ilícitas por pacientes com psicoses. Sabendo-se que a maioria dos antipsicóticos são antagonistas dos receptores dopaminérgicos D2, foi proposto que os pacientes recorrem, de forma subconsciente, ao uso destas substâncias para restaurar a função da dopamina bloqueada no córtex pré-frontal e em áreas associadas ao processamento do sistema de recompensa. Inicialmente isso poderia reduzir os efeitos extrapiramidais, sintomas negativos e disfunção cognitiva que são associados ao bloqueio dos receptores D2 pelos antipsicóticos. Entretanto é provável que o uso crônico destas substâncias possa exacerbar esses sintomas como consequência de mecanismos neuroadaptativos (GREEN *et al.*, 2008; VOLKOW, 2009).

O estudo demonstra a maior prevalência dos agrupamentos F20-F29 (58,7%) e F30-F39 (34,1%) estando de acordo com dados da Organização Mundial da Saúde que indicam a esquizofrenia e o transtorno afetivo bipolar como os principais transtornos mentais graves e persistentes (WHO, 2019; NIMH, 2019).

No estudo foram avaliados os motivos de interrupção do tratamento farmacológico relatados em prontuário pela equipe médica. O maior motivo para interrupção relatado foi devido a não adesão ao tratamento (34,2%). A taxa de não adesão encontrada se aproxima das demonstradas em outros estudos que variam de 30 a 40% (VALENSTEIN *et al.*, 2004; GILMER *et al.*, 2004; DASSA *et al.*, 2010, ZAGO; TOMASI; DEMORI, 2015).

Os resultados encontrados diferem da metanálise de 46 estudos publicados até dezembro de 2017 que demonstrou a não adesão à farmacoterapia para esquizofrenia (56%) e para o transtorno bipolar (44%). Outra evidência desta metanálise foi que além do comportamento individual do paciente, a falta de apoio social ou familiar, os fatores clínicos e do próprio tratamento, e os fatores relacionados ao sistema e serviços de saúde influenciam na não adesão ao tratamento (SEMAHEGN *et al.*, 2020). A identificação das razões específicas para a não adesão e também do perfil desses pacientes são importantes para a construção de estratégias de

atendimento mais individualizadas para uma melhor prevenção desse problema (VEGA; ACOSTA; SAAVEDRA, 2021).

A falta de adesão ao tratamento aumenta o risco de recaídas e consequentemente o risco de reinternação dos pacientes com transtornos mentais graves (MORKEN; WIDEN; GRAWE, 2008; BODÉN *et al.*, 2011; ANDREWS *et al.*, 2017), gerando um custo econômico alto para os serviços de saúde (DILLA; CIUDAD; ÁLVAREZ, 2013; JAWAD *et al.*, 2018). Estratégias que, além do tratamento farmacológico, incorporam intervenções psicossociais, educação e de apoio familiar e social têm sido eficazes para aumentar a adesão do paciente ao tratamento. (KANE; KISHIMOTO; CORRELL, 2013; MCGORRY, 2015).

Fatores clínicos relacionados aos transtornos mentais e ao sistema de saúde, comportamentos individuais dos pacientes e a falta de apoio social influenciam na baixa adesão ao tratamento ambulatorial (SEMAHEGN, 2020). A identificação do perfil clínico e social dos pacientes e das características dos serviços comunitários são informações importantes para o aperfeiçoamento, implantação e priorização de ações estratégicas a serem executadas pelas equipes multiprofissionais com a finalidade de aumentar a adesão ao tratamento crônico, diminuindo reinternações (SILVA; LIMA; RUAS, 2020).

A disponibilização de programas para tratamento comunitário após o primeiro episódio psicótico, constituídos de equipe multidisciplinar especializada, para o acompanhamento nos primeiros anos da doença também reduzem a utilização dos serviços hospitalares (RANDALL *et al.*, 2017). A efetivação da RAPS é outra política pública capaz de reduzir esta utilização. O uso de antipsicóticos injetáveis de ação prolongada é outra estratégia que vem sendo utilizada nos últimos anos para garantir uma maior adesão ao tratamento de manutenção, entretanto estudos são discordantes em relação a esta garantia (TIIHONEN; *et al.*, 2011; ROSENHECK *et al.*, 2011; GRIMALDI-BENSOUDA *et al.*, 2012; KISHIMOTO *et al.*, 2014; MARCUS *et al.*, 2015; KISELY *et al.*, 2015; KISHIMOTO *et al.*, 2018; GRIMMINCK *et al.*, 2020; AFTAB, 2021).

Fatores relacionados ao medicamento que podem também ocasionar a interrupção do tratamento nos transtornos mentais graves e que contribuem para a não adesão foram demonstrados no presente estudo. A interrupção devido à falta de estoques de antipsicóticos nas farmácias públicas foi relatada em 13,9% dos prontuários dos pacientes, a troca devido à falta de resposta terapêutica em 11,2% e a troca devido a reações adversas em 5,3%.

O desabastecimento das farmácias públicas compromete o tratamento dos pacientes com maior vulnerabilidade social. Este desabastecimento, uma realidade no SUS, dificulta o acesso aos medicamentos e favorece o abandono do tratamento por razões econômicas dos pacientes. Estudos norte-americanos demonstraram que o custo financeiro dos antipsicóticos para o tratamento de pacientes com psicose e o seu núcleo familiar precisa ser considerado como fator associado a não adesão ao tratamento. Estes estudos demonstraram que quanto maior a coparticipação de custos para o paciente, maior a taxa de não adesão ao tratamento (GIBSON *et al.*, 2010; KIM *et al.*, 2010).

A troca do antipsicótico em uso é uma das estratégias farmacológicas utilizada para melhorar a adesão quando ocorrem a falta de resposta terapêutica e o aparecimento de reações adversas durante o tratamento. A substituição de um antipsicótico por outro requer criteriosa avaliação clínica porque com a troca podem surgir novas reações adversas e haver um agravamento do transtorno, devido a perda de eficácia (TAKEUCHI *et al.*, 2017, ZIPURSKY; MENEZES; STREINER, 2014).

Corroborando com estes achados, as análises de regressão realizadas no estudo demonstraram que o risco de reinternação foi aumentado em 25% para os pacientes tratados com antipsicóticos típicos, e em 92% para os que não aderiram ao tratamento de manutenção.

Os resultados encontrados diferem de estudos anteriores que demonstraram não haver diferença na taxa e no risco de reinternação (HERCEG *et al.*, 2008; STARGARDT *et al.*, 2012) e no tempo entre as reinternações (LIN *et al.*, 2006) entre os pacientes tratados com antipsicóticos típicos e atípicos. Também diferem de estudos que mostraram taxas de reinternação menores associadas aos antipsicóticos injetáveis de ação

prolongada (PENG *et al.*, 2011; GAEBEL *et al.*, 2011; LAFEUILLE *et al.*, 2013; LIN *et al.*, 2019; ABDEL-BAKI *et al.*, 2019).

Apesar de contestações em relação à persistência da existência do modelo tradicional de ambulatório na saúde mental vinculado a hospitais psiquiátricos que à primeira vista parece contraditório à luta antimanicomial (CARDOZO; MONTEIRO, 2020), este serviço permite o atendimento continuado e especializado a pacientes com transtornos mentais graves em nível secundário de assistência. Percebe-se no estudo que o custo por paciente desse serviço substitutivo (US \$1,340.21) é muito inferior ao custo do tratamento na internação (US \$7,064.76), o que requer ainda mais atenção dos gestores locais.

Neste estudo, o custo com recursos humanos representou 80,8% do custo total do tratamento na internação. No tratamento ambulatorial, o custo com pessoal representou 75,0% do custo total. Corroboram com nossos achados, resultados encontrados em hospital psiquiátrico público na Nigéria (80,0%) (EZENDUKA; ICHOKU; OCHONMA, 2012) e em estudo no qual o custo da equipe de saúde representou 61,4% do custo direto total ambulatorial, na cidade de São Paulo (RAZZOUK, 2017). A maior relevância dos custos com recursos humanos para a manutenção dos serviços de saúde pode ser atribuída ao próprio processo de assistência à saúde que requer interações e intervenções de profissionais qualificados para garantir a qualidade do atendimento (ARAÚJO; GONÇALVES; MACHADO, 2017).

O custo médio direto estimado para o tratamento dos transtornos mentais graves na fase aguda foi de US \$7,064.76 por um tempo médio de 16,7 dias de internação. Esse custo, apesar do maior tempo de internação, difere do estimado em estudo realizado em hospitais psiquiátricos dos Estados Unidos que encontrou um custo direto de US \$8,509.00 por 11,1 dias de permanência hospitalar para o tratamento da esquizofrenia e US \$7,593.00 por 9,4 dias para o transtorno bipolar (STENSLAND; WATSON; GRAZIER, 2012). Percebe-se a superioridade do custo estimado no presente estudo quando comparado com o custo médio de uma internação psiquiátrica na Nigéria, que foi de US \$3,675.00 por 65,6 dias (EZENDUKA, ICHOKU; OCHONMA, 2012).

O estudo evidencia que os pacientes que aderiram ao tratamento ambulatorial e fizeram uso de antipsicóticos atípicos tiveram menor número de internações e conseqüentemente menor custo. Esse achado é concordante com outros estudos que sugerem que a adesão ao tratamento e o uso de antipsicóticos atípicos diminuem os custos com internações de pacientes com transtornos mentais graves (BRODER *et al.*, 2018; JIN *et al.*, 2020).

Apesar de não haver evidências robustas sobre a superioridade da eficácia sobre os antipsicóticos típicos (CHANG & CHAN, 2019), pacientes que fazem tratamento de manutenção com antipsicóticos atípicos apresentam como vantagens uma melhor funcionalidade e menos efeitos extrapiramidais, como a discinesia tardia (ALMEIDA *et al.*, 2020). Estas vantagens podem explicar a melhor adesão e maior persistência no tratamento dos pacientes que fazem uso de antipsicóticos atípicos (ASCHER-SVANUM *et al.*, 2008; JIANG; NI, 2015). O maior custo médio na hospitalização de pacientes que usaram antipsicóticos típicos no tratamento ambulatorial (US \$25,558.50) do que na hospitalização dos que usaram antipsicóticos atípicos (US \$ 18,370.23, demonstrado neste estudo e evidenciado também por Barbosa *et al.*, 2018 (BARBOSA *et al.*, 2018), pode explicar por que os antipsicóticos atípicos têm sido utilizados como primeira escolha no tratamento dos transtornos mentais graves (ROBERTS *et al.*, 2018; KEATING *et al.*, 2021).

A redução do número de reinternações diminui o impacto negativo da doença para os pacientes com transtornos mentais graves e diminui o custo do tratamento. O presente estudo indica que políticas públicas que promovam o uso racional de antipsicóticos atípicos no tratamento de manutenção e ampliem serviços ambulatoriais de saúde mental podem ser eficientes para a prevenção de recaídas e reinternações dos pacientes. Os serviços substitutivos devem assumir o papel de protagonismo, outrora do modelo asilar, na assistência aos indivíduos com transtornos mentais graves. Esses serviços devem melhorar a autonomia não só do paciente, mas também da sua família e da sua comunidade. Esta autonomia permite uma maior articulação entre o tratamento e a reabilitação psicossocial o que irá aumentar a adesão do paciente ao tratamento (OLIVEIRA & SZAPIRO, 2020).

A violência intrínseca ao modelo manicomial foi o principal argumento para a estruturação de serviços substitutivos mais humanizados que pudessem garantir o respeito aos direitos humanos. Entretanto, pessoas com transtornos mentais enfrentam ainda violações dos direitos humanos em todas as partes do mundo. A OMS afirma que há uma emergência global de direitos humanos na saúde mental, visto que muitos países carecem de uma estrutura básica para acolhimento e que necessitam de uma legislação específica devido às vulnerabilidades das pessoas com transtorno mental (WHO, 2021).

São poucos os estudos abordando especificamente o grupo dos transtornos mentais graves e persistentes. Em parte, a carência de estudos se deve à ausência de um consenso quanto aos critérios de diagnóstico. A utilização de uma definição mais estreita e outra mais ampla acabam dificultando um diagnóstico mais preciso e isso acaba limitando estudos como o presente.

A definição mais estreita é baseada em três aspectos: Na confirmação de diagnósticos de psicose não orgânica ou transtorno de personalidade; Nas incapacidades que apresentem pelo menos três das disfunções – necessidade de intervenção judicial ou médica no comportamento social, prejuízo leve nas necessidades básicas ou atividades diárias, déficit moderado no funcionamento social, déficit moderado no desempenho de trabalho, déficit moderado nos desempenhos não ligados ao trabalho; Na duração de dois anos da história do transtorno mental ou de tratamento por dois anos ou mais. A definição mais ampla utiliza apenas dois critérios da definição estreita: a incapacidade e o tempo de tratamento (MCCUTCHEON; KRYSTAL; HOWES, 2020).

A utilização destas definições para o diagnóstico gera divergências quanto à classificação dos transtornos mentais graves. Com a liberdade de escolha de uma das duas definições, os psiquiatras que adotam a mais ampla podem acabar diagnosticando um número maior de pacientes com estes transtornos do que aqueles que utilizam a definição mais estreita.

A falta de uma padronização da forma de registro de atendimentos e evoluções em prontuários médicos, mesmo sendo em formato eletrônico, acaba sendo um fator limitante do estudo. A ausência de registros de dados

sociodemográficos e clínicos importantes podem aumentar a possibilidade de viés de informação neste tipo de estudo epidemiológico.

O estudo tem também como limitação o fato de ter sido realizado em apenas uma unidade hospitalar, o que dificulta a generalização dos resultados. O estudo não analisou os custos indiretos, os custos intangíveis e os gastos com medicamentos no tratamento ambulatorial, dificultando generalizar os resultados como indicadores para mensurar a eficiência dos tratamentos, além de poder subestimar o custo total com os transtornos mentais graves. A interpretação dos resultados para orientar políticas públicas requer precaução, entretanto, como também demonstrado por outros autores, ações que visem reduzir o tempo de permanência na internação, que incrementem a quantidade de serviços ambulatoriais e que promovam intervenções integrativas entre o nível de atendimento hospitalar e comunitário podem diminuir os gastos com o tratamento na fase aguda. Como há uma carência de estudos de custos em relação à saúde mental, os achados deste estudo podem ter utilidade para a discussão e novos estudos sobre a oferta desses serviços na sociedade.

7 – CONCLUSÕES

Apesar dos antipsicóticos típicos serem preferencialmente prescritos, as análises estatísticas indicam uma maior efetividade dos atípicos no tratamento de manutenção dos pacientes com psicoses, considerando como medida o risco de reinternação.

A análise da taxa de reinternação, do tempo médio entre as reinternações podem ser utilizadas para a avaliação da efetividade de tratamentos farmacoterapêuticos dos transtornos mentais graves, contribuindo assim para a implementação de políticas públicas para uma melhor alocação de recursos na assistência à saúde mental.

O estudo evidencia que o custo da internação hospitalar é muito superior ao custo do atendimento ambulatorial no tratamento de pacientes com transtornos mentais graves. Assim, o investimento em ações que promovam a redução do tempo de permanência hospitalar e do número de reinternações,

que promovam o acompanhamento ambulatorial com o uso de antipsicóticos atípicos melhorando a adesão ao tratamento, pode ser importante para diminuir o custo do tratamento.

Os achados demonstram que o processo de desinstitucionalização na saúde mental e a busca de uma maior racionalização na ocupação de leitos hospitalares psiquiátricos são importantes estratégias de economia de recursos investidos na assistência às pessoas com transtornos mentais graves.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDEL-BAKI, A.; THIBAUT, D.; MEDRANO, S.; STIP, E.; LADOUCEUR, M.; TAHIR, R.; POTVIN, S. Long-acting antipsychotic medication as first-line treatment of first-episode psychosis with comorbid substance use disorder. **Early Intervention in Psychiatry**, v. 14, n. 1, p. 69-79, 2020. DOI: 10.1111/eip.12826. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/eip.12826>. Acesso em: 31 mar. 2020.

ABP – ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PSIQUIATRIA. **Diretrizes para um modelo de atenção integral em saúde mental no Brasil**. Rio de Janeiro: ABP, 2014. 35 p. Disponível em: http://www.abpbrasil.org.br/diretrizes_final.pdf. Acesso em: 1 out. 2018.

AFTAB, A. Long-term impact of antipsychotics: settling the controversy requires more clarity. **Psychological Medicine**, p. 1-2, 2021. DOI: 10.1017/S0033291721001331. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/psychological-medicine/cocicle/longterm-impact-of-antipsychotics-settling-the-controversy-requires-more-clarity/8856C6F1E21FEFDB5E00CE75F7D80821>. Acesso em: 20 nov. 2021.

ALEGRÍA, M.; NEMOYER, A.; FALGÀS BAGUÉ, I.; WANG, Y.; ALVAREZ, K. Social Determinants of Mental Health: Where We Are and Where We Need to Go. **Current Psychiatry Reports**, v. 20, n. 11, p. 95, 2018. DOI:10.1007/s11920-018-0969-9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6181118/>. Acesso em: 20 nov. 2021.

ALEMAN, A.; KAHN, R. S.; SELTEN, J. P. Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. **Archives of general psychiatry**, v. 60, n. 6, p. 565-571, 2003. DOI: 10.1001/archpsyc.60.6.565. Disponível em:

<https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/207514>. Acesso em: 20 nov. 2021.

ALMEIDA, J. L. de; ZUPPO, I. de F.; CASTEL, S.; REIS, E. A.; OLIVEIRA, H. N. de; RUAS, C. M. Health-related quality of life in patients treated with atypical antipsychotics. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 42, n. 6, p. 599-607, 2020. DOI: 10.1590/1516-4446-2019-0739. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/ZJd4fnYb8rcqRXwK5vCZWPH/?format=pdf&lang=en>. Acesso em: 20 nov. 2021.

APA – AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic Disorders. *In: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*. Washington, D.C: American Psychiatric Association, 2013. p. 89-122. DOI: 10.1176/appi.books.9780890425596. Disponível em: <https://dsm.psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425596>. Acesso em: 20 nov. 2021.

ANDREOLI, S. B.; ALMEIDA-FILHO, N.; MARTIN, D.; MATEUS, M. D. M. L.; MARI, J. de J. Is psychiatric reform a strategy for reducing the mental health budget? The case of Brazil. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 29, n. 1, p. 43-46, 2007. DOI: 10.1590/S1516-44462006005000032. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462007000100013&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 17 nov. 2019.

ANDREWS, C. E.; BAKER, K.; HOWELL, C. J.; CUERDO, A.; ROBERTS, J. A.; CHAUDHARY, A.; LECHICH, S.; NUCIFORA, L. G.; VAIDYA, D.; MOJTABAI, R.; MARGOLIS, R. L.; SAWA, A.; NUCIFORA JR, F. C. Risk of Hospitalization Due to Medication Nonadherence Identified Through EMRs of Patients With Psychosis. **Psychiatric Services**, v. 68, n. 8, p. 847-850, 2017. DOI: 10.1176/appi.ps.201600334. Disponível em: <http://psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ps.201600334>. Acesso em: 13 mar. 2020.

ARAÚJO, C. E. L.; GONÇALVES, G. Q.; MACHADO, J. A. Os municípios brasileiros e os gastos próprios com saúde: algumas associações. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 22, n. 3, p. 953-963, 2017. DOI: 10.1590/1413-81232017223.15542016. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/y6h5vh89YT3zGHwwqMBLRVJ/?lang=pt#>. Acesso em: 20 nov. 2021.

ASCHER-SVANUM, H.; ZHU, B.; FARIES, D. E.; LACRO, J. P.; DOLDER, C. R.; PENG, X. Adherence and persistence to typical and atypical antipsychotics in the naturalistic treatment of patients with schizophrenia. **Patient preference and adherence**, v. 2, p. 67-77, 2008. DOI:10.2147/PPA.S2940. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2770396/>. Acesso em: 20 nov. 2021.

ATHIÉ, K.; MENEZES, A. L. do A.; SILVA, A. M. da; CAMPOS, M.; DELGADO, P. G.; FORTES, S.; DOWRICK, C. Perceptions of health managers and professionals about mental health and primary care integration in Rio de Janeiro: a mixed methods study. **BMC health services research**, v. 16, n. 1, p. 532, 2016. DOI: 10.1186/s12913-016-1740-8. Disponível em: <https://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12913-016-1740-8>. Acesso em: 20 nov. 2021.

BANDEIRA, N.; ONOCKO-CAMPOS, R. Itinerários terapêuticos de usuários que abandonaram o cuidado em Centros de Atenção Psicossocial (Caps-III). **Saúde em Debate**, v. 45, n. 128, p. 91-104, 2021. DOI: 10.1590/0103-1104202112807. Disponível em: scielo.br/j/sdeb/a/Ynj7tkhGrvZ9VrVF7cpHkDs/#. Acesso em: 20 nov. 2021.

BARBOSA, W. B.; COSTA, J. de O.; LEMOS, L. L. P. de; GOMES, R. M.; OLIVEIRA, H. N. de; RUAS, C. M.; ACURCIO, F. de A.; BARBUI, C.; BENNIE, M.; GODMAN, B.; GUERRA JR, A. A. Costs in the Treatment of Schizophrenia in Adults Receiving Atypical Antipsychotics: An 11-Year Cohort in Brazil. **Applied health economics and health policy**, v. 16, n. 5, p. 697-709, 2018. DOI: 10.1007/s40258-018-0408-4. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6132453/>. Acesso em: 20 nov. 2021.

BARROS, R. E. M.; MARQUES, J. M. de A.; CARLOTTI, I. P.; ZUARDI, A. W.; DEL-BEN, C. M. Short admission in an emergency psychiatry unit can prevent prolonged lengths of stay in a psychiatric institution. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 32, n. 2, p. 145-151, 2010. DOI: 1590/S1516-44462009005000014. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462010000200009&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 17 nov. 2019

BODÉN, R.; BRANDT, L.; KIELER, H.; ANDERSEN, M.; REUTFORS, J. Early non-adherence to medication and other risk factors for rehospitalization in schizophrenia and schizoaffective disorder. **Schizophrenia Research**, v. 133, n. 1-3, p. 36-41, 2011. DOI: 10.1016/j.schres.2011.08.024. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0920996411004749?via%3Dihub>. Acesso em: 14 mar. 2020.

BOLFARINE, H.; BUSSAB, W. O. **Elementos de amostragem**. 1. ed. São Paulo: Blucher, 2005. 290 p.

BOSI, M. L. M.; MELO, A. K. da S.; CARVALHO, L. B.; XIMENES, V. M.; GODOY, M. G. C. Social determinants for health (mental): evaluating a non-governmental experience from the perspective of actors involved. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 17, Supl. 2, p. 126-135, 2014. DOI: 10.1590/1809-4503201400060011. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbepid/a/nxdNhXDVm66TjRjjGmhkFQw/abstract/?lang=en#>. Acesso em: 20 nov. 2021.

BOTEGA, N. J.; SCHECHTMAN, A. Censo nacional de unidades de psiquiatria em hospitais gerais: situação atual e tendências. **Revista ABP-APAL**, v. 19, n. 3, p. 79-86, jul./set. 1997.

BOTEGA, N. J.; MARÍN-LEÓN, L.; OLIVEIRA, H. B. de; BARROS, M. B. de A.; SILVA, V. F. da; DALGALARRONDO, P. Prevalências de ideação, plano e tentativa de suicídio: um inquérito de base populacional em Campinas, São Paulo, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 25, n. 12, p. 2632-2638, 2009. DOI: 10.1590/s0102-311x2009001200010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/xY3cvFBxmGnnGYWcxjyrw5h/?lang=pt>. Acesso em: 20 nov. 2021.

BRADY, K. T.; SINHA, R. Co-Occurring Mental and Substance Use Disorders: The Neurobiological Effects of Chronic Stress. **The American Journal of Psychiatry**, v. 162, n. 8, p. 1483-1493, 2005. DOI: 10.1176/appi.ajp.162.8.1483. Disponível em: https://ajp.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/appi.ajp.162.8.1483?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&. Acesso em: 09 mar. 2020.

BRASIL, Ministério da Saúde. Gabinete do Ministério. **Portaria nº 3.088, de 23 de dezembro de 2011**. Institui a Rede de Atenção Psicossocial para pessoas com sofrimento ou transtorno mental e com necessidades decorrentes do uso de crack, álcool e outras drogas, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2011/prt3088_23_12_2011_rep.html. Acesso em: 7 out. 2019.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. DAPE. Coordenação Geral de Saúde Mental. **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: MS, 2005. p. 42-44. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/Relatorio15_anos_Caracas.pdf. Acesso em: 07 out. 2019.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Portaria nº 364, de 9 de abril de 2013**. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Esquizofrenia. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2021/portaria-sas-no-364-esquizofrenia.pdf>. Acesso em: 08 set. 2021.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Coordenação Geral de Saúde Mental, Álcool e Outras Drogas. **Saúde Mental em Dados - 12**, ano 10, n. 12, 2015. Informativo eletrônico. Brasília, 2015. Disponível em: <https://www.mhinnovation.net/sites/default/files/downloads/innovation/reports/R>

eport_12-edicao-do-Saude-Mental-em-Dados.pdf. Acesso em: 10 jan. 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. Secretaria de Atenção à Saúde. **Legislação em Saúde Mental: 1900 - 2004**. 5ª ed. ampl. Série E. Legislação de Saúde. Brasília: MS, 2004. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/legislacao_saude_mental_1990_2004_5ed.pdf. Acesso em: 7 out. 2019.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED. **Preços máximos de medicamentos por princípio ativo**. Brasília, 2021. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/arquivos/lista_conformidade_2021_09_v1.pdf. Acesso em 08 set. 2021.

BRENNER, M. K.; CARDOSO, V. M.; OLIVEIRA, R. L. V.; FENSTERSEIFER, G. P.; BARRAZ, A. C. G.; BOEIRA, L. B.; BARROS, V. C. Mudanças na clientela de internados em hospital psiquiátrico. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 48, n. 9, p. 415-420, 1999.

BRESSAN, R. A.; PILOWSKY, L. S. Hipótese glutamatérgica da esquizofrenia. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 25, n. 3, p. 177-183, 2003. DOI: 10.1590/S1516-44462003000300011. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/DyDS7dQWR4DyYSd64Jvh3dv/?lang=pt>. Acesso em: 16 nov. 2019.

BRODER, M. S.; GREENE, M.; CHANG, E.; HARTRY, A.; YAN, T.; YERMILOV, I. Atypical antipsychotic adherence is associated with lower inpatient utilization and cost in bipolar I disorder. **Journal of Medical Economics**, v. 22, n. 1, p. 63-70, 2019. DOI: 10.1080/13696998.2018.1543188. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13696998.2018.1543188>. Acesso em: 21 nov. 2021.

BROMET, E. J.; NOCK, M. K.; SAHA, S.; LIM, C. C. W.; AGUILAR-GAXIOLA, S.; AL-HAMZAWI, A.; ALONSO, J.; BORGES, G.; BRUFFAERTS, R.; DEGENHARDT, L.; DE GIROLAMO, G.; DE JONGE, P.; FLORESCU, S.; GUREJE, O.; HARO, J. M.; HE, Y.; HU, C.; KARAM, E. G.; KOVESH-MASFETY, V.; LEE, S.; LEPINE, J. P.; MNEIMNEH, Z.; NAVARRO-MATEU, F.; OJAGBEMI, A.; POSADA-VILLA, J.; SAMPSON, N. A.; SCOTT, K. M.; STAGNARO, J. C.; VIANA, M. C.; XAVIER, M.; KESSLER, R. C.; MCGRATH, J. J.; WORLD HEALTH ORGANIZATION WORLD MENTAL HEALTH SURVEY COLLABORATORS. Association Between Psychotic Experiences and Subsequent Suicidal Thoughts and Behaviors: A Cross-National Analysis From the World Health Organization World Mental Health Surveys. **JAMA Psychiatry**, v. 74, n. 11, p. 1136-1144, 2017. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2017.2647. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/2652448>. Acesso em: 16 nov. 2019.

BRUIJNZEEL, D.; SURYADEVARA, U.; TANDON, R. Antipsychotic treatment of schizophrenia: An update. **Asian Journal of Psychiatry**, v. 11, p. 3-7, 2014. DOI: 10.1016/j.ajp.2014.08.002. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876201814001907>. Acesso em: 17 nov. 2019.

BURNS, T. Hospitalisation as an outcome measure in schizophrenia. **British Journal of Psychiatry**, v. 191, Supl. 50, p. S37-S41, 2007. DOI: 10.1192/bjp.191.50.s37. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/the-british-journal-of-psychiatry/article/hospitalisation-as-an-outcome-measure-in-schizophrenia/45FD4CB720F91D187C85413287486685#>. Acesso em: 16 nov. 2019.

CARDOSO, L.; GALERA, S. A. F. Internação psiquiátrica e a manutenção do tratamento extra-hospitalar. **Revista da Escola de Enfermagem da USP [online]**, v. 45, n. 1, p. 87-94, 2011. DOI: 10.1590/S0080-62342011000100012. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-62342011000100012&lng=pt&nrm=iso. Acesso em: 31 jan. 2020.

CARDOZO, T. B.; MONTEIRO, R. A. de P. Da Psiquiatria Tradicional à Reforma Psiquiátrica: O Ambulatório de Saúde Mental como Serviço de Tratamento. **Revista Psicologia e Saúde**, v. 12, n. 2, p. 31-44, 2020. DOI: 10.20435/PSSA.V010.768. Disponível em: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2177-093X2020000200003&lng=pt&nrm=iso. Acesso em: 21 nov. 2021.

CARMONA, R.; LÊ COOK, B.; BACA-GARCÍA, E.; CHAVEZ, L.; ALVAREZ, K.; IZA, M.; ALEGRÍA, M. Comparison of Mental Health Treatment Adequacy and Costs in Public Hospitals in Boston and Madrid. **The Journal of Behavioral Health Services & Research**, v. 46, n. 3, p. 464-474, 2019. DOI: 10.1007/S11414-018-9596-9. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11414-018-9596-9>. Acesso em: 21 nov. 2021.

CARRÀ, G.; JOHNSON, S. Variations in rates of comorbid substance use in psychosis between mental health settings and geographical areas in the UK. A systematic review. **Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology**, v. 44, n. 6, p. 429-447, 2009. DOI: 10.1007/s00127-008-0458-2. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00127-008-0458-2>. Acesso em: 09 mar. 2020.

CHANG, C. Y.; CHAN, H. Y. Treatment effectiveness of shifting from risperidone long-acting injectable to first-generation long-acting injectable antipsychotics in patients with schizophrenia. **Taiwanese Journal of Psychiatry**, v. 33, n. 3, p. 135-141, 2019. DOI: 10.4103/TPSY.TPSY_27_19. Disponível em: <http://www.e-tjp.org/text.asp?2019/33/3/135/268315>. Acesso em: 21 nov. 2021.

CHENG, J. E.; SHUMWAY, M.; LEARY, M.; MANGURIAN, C. V. Patient Factors Associated with Extended Length of Stay in the Psychiatric Inpatient Units of a Large Urban County Hospital. **Community Mental Health Journal**, v. 52, n. 6, p. 658-661, 2016. DOI: 10.1007/s10597-015-9912-2. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10597-015-9912-2>. Acesso em: 17 nov. 2019.

COMPANHIA DE PLANEJAMENTO DO DISTRITO FEDERAL (CODEPLAN). **Pesquisa Distrital por amostra de domicílios - PDAD 2018**. Brasília: CODEPLAN, 2019. 115 p. Disponível em: http://www.codeplan.df.gov.br/wp-content/uploads/2019/03/PDAD_DF-Grupo-de-Renda-compactado.pdf. Acesso em: 09 mar. 2020.

COLOSIMO, E. A.; GIOLO, S. R. **Análise de Sobrevivência Aplicada**. 1. ed. São Paulo: Blucher, 2006. 392 p.

CONTRERAS, E. L.; ÁLVAREZ, J. L. F. Monoterapia versus Politerapia en el tratamiento de la Psicosis: ¿Con qué nos quedamos?. **Revista Clínica de Medicina de Familia**, v. 4, n. 2, p. 140-145, 2011. Disponível em: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2011000200009&lng=es&nrm=iso. Acesso em: 09 mar. 2020.

CORRELL, C. U. Balancing Efficacy and Safety in Treatment with Antipsychotics. **CNS Spectrums**, v. 12, Supl. 17, p. 12-20, 2007. DOI: 10.1017/S1092852900026298. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/cns-spectrums/article/balancing-efficacy-and-safety-in-treatment-with-antipsychotics/27C952B4759B6D4AFF93E7FB7BE607AC>. Acesso em: 16 nov. 2019.

CORRELL, C. U.; KANE, J. M. Ranking Antipsychotics for Efficacy and Safety in Schizophrenia. **JAMA Psychiatry**, v. 77, n. 3, p. 225-226, 2020. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2019.3377. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/article-abstract/2753812>. Acesso em: 21 nov. 2021.

COX, D. R. Regression Models and Life-Tables. **Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)**, v. 34, n. 2, p. 187-220, 1972. Disponível em: <https://rss.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.2517-6161.1972.tb00899.x>. Acesso em: 17 dez. 2019.

DASSA, D.; BOYER, L.; BENOIT, M.; BOURCET, S.; RAYMONDET, P.; BOTTAI, T. Factors associated with medication non-adherence in patients suffering from schizophrenia: a cross-sectional study in a universal coverage health-care system. **The Australian and New Zealand journal of psychiatry**, v. 44, n. 10, p. 921-928, 2010. DOI: 10.3109/00048674.2010.493503. Disponível em:

<https://journals.sagepub.com/doi/10.3109/00048674.2010.493503>. Acesso em: 13 mar. 2020.

DEFERIO, J. J.; BREITINGER, S.; KHULLAR, D.; SHETH, A.; PATHAK, J. Social determinants of health in mental health care and research: a case for greater inclusion. **Journal of the American Medical Informatics Association: JAMIA**, v. 26, n. 8-9, p. 895-899, 2019. DOI:10.1093/jamia/ocz049. Disponível em: <https://academic.oup.com/jamia/article/26/8-9/895/5480562>. Acesso em: 21 nov. 2021.

DIAS, B. M.; BADAGNAN, H. F.; MARCHETTI, S. P.; ZANETTI, A. C. B. Gastos com internações psiquiátricas no estado de São Paulo: estudo ecológico descritivo, 2014 e 2019. **Epidemiologia e Serviços de Saúde [online]**, v. 30, n. 2, p. e2020907, 2021. DOI: 10.1590/S1679-49742021000200024. Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1679-49742021000200020&lng=pt&nrm=iso. Acesso em: 21 nov. 2021.

DILLA, T.; CIUDAD, A.; ÁLVAREZ, M. Systematic review of the economic aspects of nonadherence to antipsychotic medication in patients with schizophrenia. **Patient Preference and Adherence**, v. 7, p. 275-284, 2013. DOI: 10.2147/PPA.S41609. Disponível em: <https://www.dovepress.com/systematic-review-of-the-economic-aspects-of-nonadherence-to-antipsych-peer-reviewed-article-PPA>. Acesso em: 15 mar. 2020.

DIMENSTEIN, M.; BEZERRA, C. G. Alta-Assistida de usuários de um hospital psiquiátrico: uma proposta em análise. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v. 19, n. 3, p. 829-848, 2009. DOI: 10.1590/S0103-73312009000300016. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-73312009000300016&lng=en&nrm=iso&tlng=pt. Acesso em: 17 nov. 2019.

DIMENSTEIN, M.; SIQUEIRA, K. M.; MACEDO, J. P.; LEITE, J.; DANTAS, C. Determinação social da saúde mental: contribuições à psicologia no cuidado territorial. **Arquivos Brasileiros de Psicologia**, v. 69, n. 2, p. 72-87, 2017. Disponível em: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1809-52672017000200006&lng=pt&nrm=iso. Acesso em: 18 nov. 2021.

DIMITRI, G.; GIACCO, D.; BAUER, M.; BIRD, V. J.; GREENBERG, L.; LASALVIA, A.; LORANT, V.; MOSKALEWICZ, J.; NICAISE, P.; PFENNIG, A.; RUGGERI, M.; WELBEL, M.; PRIEBE, S. Predictors of length of stay in psychiatric inpatient units: Does their effect vary across countries? **European Psychiatry**, v. 48, p. 6-12, 2018. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2017.11.001. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/european-psychiatry/article/predictors-of-length-of-stay-in-psychiatric-inpatient-units-does-their-effect-vary-across-countries/95CFC98E797AD507B2A60119D59D6D7E>. Acesso em: 21 nov. 2021.

DIRIK, A.; SANDHU, S.; GIACCO, D.; BARRETT, K.; BENNISON, G.; COLLINSON, S.; PRIEBE, S. Why involve families in acute mental healthcare? A collaborative conceptual review. **BMJ Open**, v. 7. n. 9, p. e017680, 2017. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-017680. Disponível em: <https://bmjopen.bmj.com/content/7/9/e017680.long>. Acesso em: 21 nov. 2021.

DURBIN, J.; LIN, E.; LAYNE, C.; TEED, M. Is readmission a valid indicator of the quality of inpatient psychiatric care? **Journal of Behavioral Health Services and Research**, v. 34, n. 2, p. 137-150, 2007. DOI: 10.1007/s11414-007-9055-5. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11414-007-9055-5>. Acesso em: 17 nov. 2019.

EDWARDS, N. C.; PESA, J.; MELETICHE, D. M.; ENGELHART, L.; THOMPSON, A. K.; SHERR, J.; DIRANI, R. 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. DOI: 10.1185/03007990802490512. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1185/03007990802490512?journalCode=icmo20>. Acesso em: 16 nov. 2019.

EFROYMSON, M. A. Multiple regression analysis. *In*: EFROYMSON, M. A. **Mathematical methods for digital computers**. New York: John Wiley and Sons, 1960. p. 191-203.

EZENDUKA, C.; ICHOKU, H.; OCHONMA, O. Estimating the costs of psychiatric hospital services at a public health facility in Nigeria. **The journal of mental health policy and economics**, v. 15, n. 3, p. 139-148, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23001282/>. Acesso em: 09 dez. 2019.

FISCHER, C.; ANEMA, H. A.; KLAZINGA, N. S. The validity of indicators for assessing quality of care: a review of the European literature on hospital readmission rate. **European Journal of Public Health**, v. 22, n. 4, p. 484-491, 2012. DOI: 10.1093/eurpub/ckr165. Disponível em: <https://academic.oup.com/eurpub/article/22/4/484/487293>. Acesso em: 21 nov. 2019.

FISCHER, C.; LINGSMA, H. F.; MARANG-VAN DE MHEEN, P. J.; KRINGOS, D. S.; KLAZINGA, N. S.; STEYERBERG, E. W. Is the Readmission Rate a Valid Quality Indicator? A Review of the Evidence. **PLoS One**, v. 9, n. 11, p. e112282, 2014. DOI: 10.1371/journal.pone.0112282. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0112282>. Acesso em: 09 dez. 2019.

FOLEY, D. J.; MANDERSCHIED, R. W.; ATAY, J. E.; MAEDKE, J.; SUSSMAN, J.; CRIBBS, S. Highlights of Organized Mental Health Services in 2002 and Major National and State Trends. *In*: Manderscheid, R. W.; Berry J. T. (ed.). **Mental Health, United States, 2004**. Rockville: SAMHSA, 2006. p. 200-236.

FREEMAN, A.; MERGL, R.; KOHLS, E.; SZÉKELY, A.; GUSMAO, R.; ARENSMAN, E.; KOBURGER, N.; HEGERL, U.; RUMMEL-KLUGE, C. A cross-national study on gender differences in suicide intent. **BMC Psychiatry**, v. 17, p. 234, 2017. DOI: 10.1186/s12888-017-1398-8. Disponível em: <http://bmcp psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12888-017-1398-8>. Acesso em: 09 mar. 2020.

FRICK, U.; FRICK, H.; LANGGUTH, B.; LANDGREBE, M.; HÜBNER-LIEBERMANN, B.; HAJAK, G. The Revolving Door Phenomenon Revisited: Time to Readmission in 17'415 Patients with 37'697 Hospitalisations at a German Psychiatric Hospital. **PLoS One**, v. 8, n. 10, p. e75612, 2013. DOI: 10.1371/journal.pone.0075612. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0075612>. Acesso em: 21 nov. 2021.

FUREGATO, A. R. F. Políticas de saúde mental do Brasil. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 43, n. 2, p. 258-259, 2009. DOI: 10.1590/S0080-62342009000200001. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-62342009000200001&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 17 nov. 2019.

GAEBEL, W.; SCHREINER, A.; BERGMANS, P.; DE ARCE, R.; ROUILLON, F.; CORDES, J.; ERIKSSON, L.; SMERALDI, E. Relapse Prevention in Schizophrenia and Schizoaffective Disorder with Risperidone Long-Acting Injectable vs Quetiapine: Results of a Long-Term, Open-Label, Randomized Clinical Trial. **Neuropsychopharmacology**, v. 35, n. 12, p. 2367-2377, 2010. DOI: 10.1038/npp.2010.111. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/npp2010111>. Acesso em: 21 nov. 2021.

GAINO, L. V.; SOUZA, J.; CIRINEU C. T.; TULIMOSKY, T. D. O conceito de saúde mental para profissionais de saúde: um estudo transversal e qualitativo*. **SMAD, Rev. Eletrônica Saúde Mental Álcool Drog. (Ed. port.)**, Ribeirão Preto, v. 14, n. 2, p. 108-116, 2018. Disponível em <http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-69762018000200007&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 05 dez. 2021. <http://dx.doi.org/10.11606/issn.1806-6976.smad.2018.149449>.

GALLING, B.; ROLDÁN, A.; HAGI, K.; RIETSCHER, L.; WALYZADA, F.; ZHENG, W.; CAO, X. L.; XIANG, Y. T.; ZINK, M.; KANE, J. M.; NIELSEN, J.; LEUCHT, S.; CORRELL, C. U. Antipsychotic augmentation vs. monotherapy in schizophrenia: systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. **World Psychiatry**, v. 16, n. 1, p. 77-89, 2017. DOI: 10.1002/wps.20387. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/wps.20387>. Acesso em: 09 mar. 2020.

GARCIA, M. L. T. O financiamento federal da Saúde Mental após o Pacto da Saúde. **Libertas**, v. 11, n. 2, 2011. DOI: 10.34019/1980-8518.2011.v11.18129. Disponível em: <https://periodicos.ufjf.br/index.php/libertas/article/view/18129>.

Acesso em: 17 nov. 2019.

GBD 2017 DISEASE AND INJURY INCIDENCE AND PREVALENCE COLLABORATORS. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **The Lancet**, v. 392, n. 10159, p. 1789-1858, 2018. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)32279-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)32279-7/fulltext). Acesso em: 09 des. 2019.

GIBSON, T. B.; JING, Y.; KIM, E.; BAGALMAN, E.; WANG, S.; WHITEHEAD, R.; TRAN, Q. V.; DOSHI, J. A. Cost-sharing effects on adherence and persistence for second-generation antipsychotics in commercially insured patients. **Managed Care**, v. 19, n. 8, p. 40-47, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20822071/>. Acesso em: 20 nov. 2020.

GILMER, T. P.; DOLDER, C. R.; LACRO, J. P.; FOLSOM, D. P.; LINDAMER, L.; GARCIA, P.; JESTE, D. V. Adherence to treatment with antipsychotic medication and health care costs among Medicaid beneficiaries with schizophrenia. **American Journal of Psychiatry**, v. 161, n. 4, p. 692-699, Apr. 2004. DOI: 10.1176/appi.ajp.161.4.692. Disponível em: <https://ajp.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/appi.ajp.161.4.692>. Acesso em: 21 nov. 2020.

GOFF, D. C. The Pharmacologic Treatment of Schizophrenia – 2021. **JAMA**, v. 325, n. 2, p. 175-176, 2021. DOI: 10.1001/jama.2020.19048. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2774656>. Acesso em: 20 nov. 2021.

GREEN, A. I.; NOORDSY, D. L.; BRUNETTE, M. F.; O'KEEFE, C. Substance abuse and schizophrenia: Pharmacotherapeutic intervention. **Journal of substance abuse treatment**, v. 34, n. 1, p. 61-71, 2008. DOI: 10.1016/j.jsat.2007.01.008. Disponível em: [https://www.journalofsubstanceabusetreatment.com/article/S0740-5472\(07\)00093-1/fulltext](https://www.journalofsubstanceabusetreatment.com/article/S0740-5472(07)00093-1/fulltext). Acesso em: 21 nov. 2021.

GRIMALDI-BENSOUDA, L.; ROUILLON, F.; ASTRUC, B.; ROSSIGNOL, M.; BENICHO, J.; FALISSARD, B.; LIMOSIN, F.; BEAUFILS, B.; VAIVA, G.; VERDOUX, H.; MORIDE, Y.; FABRE, A.; THIBAUT, F.; ABENHAIM, L.; CGS STUDY GROUP. Does long-acting injectable risperidone make a difference to the real-life treatment of schizophrenia? Results of the Cohort for the General study of Schizophrenia (CGS). **Schizophrenia Research**, v. 134, n. 2-3, p. 187-194, Feb. 2012. DOI: 10.1016/j.schres.2011.10.022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0920996411005573?via%3Dihub>. Acesso em: 16 nov. 2019.

GRIMMINCK, R.; OLUBOKA, O.; SIHOTA, M.; RUTHERFORD, D. L.; YEUNG,

H. Combination of Clozapine With Long-Acting Injectable Antipsychotics in Treatment-Resistant Schizophrenia: Preliminary Evidence From Health Care Utilization Indices.

The primary care companion for CNS disorders, v. 22, n. 4, p. 19m02560, 2020. DOI: 10.4088/PCC.19m02560. Disponível em:

<https://www.psychiatrist.com/pcc/schizophrenia/clozapine-and-lais-in-schizophrenia/>. Acesso em: 21 nov. 2021.

HARTZ, S. M.; PATO, C. N.; MEDEIROS, H.; CAVAZOS-REHG, P.; SOBELL, J. L.; KNOWLES, J. A.; BIERUT, L. J.; PATO, M. T; GENOMIC PSYCHIATRY COHORT CONSORTIUM. Comorbidity of Severe Psychotic Disorders With Measures of Substance Use. **JAMA Psychiatry**, v. 71, n. 3, p. 248-254, 2014. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2013.3726. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/1790914>. Acesso em: 09 mar. 2020.

HAYES, D.; KYRIAKOPOULOS, M. Dilemmas in the treatment of early-onset first-episode psychosis. **Therapeutic Advances in Psychopharmacology**, v. 8, n. 8, p. 231-239, 2018. DOI: 10.1177/2045125318765725. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2045125318765725>. Acesso em: 21 nov. 2021.

HEALY, D.; LE NOURY, J.; HARRIS, M.; BUTT, M.; LINDEN, S.; WHITAKER, C.; ZOU, L.; ROBERTS, A. P. Mortality in schizophrenia and related psychoses: data from two cohorts, 1875-1924 and 1994-2010. **BMJ Open**, v. 2, n. 5, p. e001810, 2012. DOI: 10.1136/bmjopen-2012-001810. Disponível em: <https://bmjopen.bmj.com/content/2/5/e001810.long>. Acesso em: 16 nov. 2019.

HERCEG, M.; JUKIĆ, V.; VIDOVIĆ, D.; ERDELJIĆ, V.; CELIĆ, I.; KOZUMPLIK, O.; BAGARIĆ, D.; SILOBRCIĆ RADIĆ, M. Two-year rehospitalization rates of patients with newly diagnosed or chronic schizophrenia on atypical or typical antipsychotic drugs: retrospective cohort study. **Croatian Medical Journal**, v. 49, n. 2, p. 215-223, 2008. DOI: 10.3325/cmj.2008.2.215. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2359893/>. Acesso em: 17 dez. 2019.

HOLDERNESS, E.; MILLER, N.; CAWKWELL, P.; BOLTON, K.; METEER, M.; PUSTEJOVSKY, J.; HALL, M. H. Analysis of risk factor domains in psychosis patient health records. **Journal of biomedical semantics**, v. 10, n. 1, p. 19, 2019. DOI: 10.1186/S13326-019-0210-8. Disponível em: <https://jbiomedsem.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13326-019-0210-8>. Acesso em: 21 nov. 2021.

HUHN, M.; NIKOLAKOPOULOU, A.; SCHNEIDER-THOMA, J.; KRAUSE, M.; SAMARA, M.; PETER, N.; ARNDT, T.; BÄCKERS, L.; ROTHE, P.; CIPRIANI, A.; DAVIS, J.; SALANTI, G.; LEUCHT, S. Comparative Efficacy and Tolerability of 32 Oral Antipsychotics for the Acute Treatment of Adults With Multi-Episode Schizophrenia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. **Focus:**

Journal of life long learning in psychiatry, v. 18, n. 4, p. 443-455. DOI: 10.1176/appi.focus.18306. Disponível em: <https://focus.psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.focus.18306>. Acesso em: 21 nov. 2021.

IGLESIAS, A.; AVELLAR, L. Z. Matriciamento em Saúde Mental: práticas e concepções trazidas por equipes de referência, matriciadores e gestores. **Ciência & Saúde Coletiva [online]**, v. 24, n. 4, 2019. DOI: 10.1590/1413-81232018244.05362017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/jG6jHLkx8zpxQMB4wQz6V6j/?lang=pt>. Acesso em: 21 nov. 2021.

JAWAD, I.; WATSON, S.; HADDAD, P. M.; TALBOT, P. S.; MCALLISTER-WILLIAMS, R. H. Medication nonadherence in bipolar disorder: a narrative review. **Therapeutic Advances in Psychopharmacology**, v. 8, n. 12, p. 349-363, 2018. DOI: 10.1177/2045125318804364. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2045125318804364>. Acesso em: 13 mar. 2020.

JEPPESEN, R. M.; CHRISTENSEN, T.; VESTERGAARD, C. H. Changes in the utilization of psychiatric hospital facilities in Denmark by patients diagnosed with schizophrenia from 1970 through 2012: The advent of 'revolving door' patients. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 133, n. 5, p. 419-425, 2016. DOI: 10.1111/acps.12549. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/acps.12549>. Acesso em: 17 nov. 2019.

JIANG, Y.; NI, W. Estimating the Impact of Adherence to and Persistence with Atypical Antipsychotic Therapy on Health Care Costs and Risk of Hospitalization. **Pharmacotherapy**, v. 35, n. 9, p. 813-822, 2015. DOI: 10.1002/phar.1634. Disponível em: <https://accpjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/phar.1634>. Acesso em: 21 nov. 2021.

JIN, H.; TAPPENDEN, P.; MACCABE, J. H.; ROBINSON, S.; MCCRONE, P.; BYFORD, S. Cost and health impacts of adherence to the National Institute for Health and Care Excellence schizophrenia guideline recommendations. **The British journal of psychiatry: the journal of mental science**, v. 218, n. 4, p. 224-229, 2020. DOI: 10.1192/BJP.2020.241. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/the-british-journal-of-psychiatry/article/cost-and-health-impacts-of-adherence-to-the-national-institute-for-health-and-care-excellence-schizophrenia-guideline-recommendations/3E334625205D07C1DFB8A3AC871E0968>. Acesso em: 21 nov. 2021.

JONES, P. B.; BARNES, T. R. E.; DAVIES, L.; DUNN, G.; LLOYD, H., HAYHURST, K. P.; MURRAY, R. M.; MARKWICK, A.; LEWIS, S. W. 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, n. 10, p. 1079-1087, 2006. DOI: 10.1001/archpsyc.63.10.1079. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/209844>. Acesso em: 16 nov. 2019.

JORDAN, G.; LUTGENS, D.; JOOBER, R.; LEPAGE, M.; IYER, S. N.; MALLA, A. The relative contribution of cognition and symptomatic remission to functional outcome following treatment of a first episode of psychosis. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 75, n. 6, p. e566-e572, 2014. DOI: 10.4088/JCP.13m08606. Disponível em: <https://www.psychiatrist.com/jcp/article/pages/2014/v75n06/v75n0604.aspx>. Acesso em: 17 nov. 2017.

KANE, J. M.; KISHIMOTO, T.; CORRELL, C. U. Non-adherence to medication in patients with psychotic disorders: epidemiology, contributing factors and management strategies. **World Psychiatry**, v. 12, n. 3, p. 216-226, 2013. DOI: 10.1002/wps.20060. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/wps.20060>. Acesso em: 13 mar. 2020.

KEATING, D.; MCWILLIAMS, S.; BOLAND, F.; DOYLE, R.; BEHAN, C.; STRAWBRIDGE, J.; CLARKE, M. Prescribing pattern of antipsychotic medication for first-episode psychosis: a retrospective cohort study. **BMJ Open**, v. 11, n. 1, p. e040387, 2021. DOI: 10.1136/BMJOPEN-2020-040387. Disponível em: <https://bmjopen.bmj.com/content/11/1/e040387>. Acesso em: 21 nov. 2021.

KILSZTAJN, S.; LOPES, E. de S.; LIMA, L. Z.; ROCHA, P. A. F. da; CARMO, M. S. N. do. Leitos hospitalares e reforma psiquiátrica no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 24, n. 10, p. 2354-2362, 2008. DOI: 10.1590/S0102-311X2008001000016. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2008001000016&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 17 nov. 2019.

KIM, E.; GUPTA, S.; BOLGE, S.; CHEN, C. C.; WHITEHEAD, R.; BATES, J. A. Adherence and outcomes associated with copayment burden in schizophrenia: a cross-sectional survey. **Journal of Medical Economics**, v. 13, n. 2, p. 185-192, 2010. DOI: 10.3111/13696991003723023. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3111/13696991003723023?journalCode=ijme20>. Acesso em: 15 mar. 2020.

KIRKBRIDE, J. B.; HAMEED, Y.; ANKIREDDYPALLI, G.; IOANNIDIS, K.; CRANE, C. M.; NASIR, M.; KABACS, N.; METASTASIO, A.; JENKINS, O.; ESPANDIAN, A.; SPYRIDIS, S.; RALEVIC, D.; SIDDABATTUNI, S.; WALDEN, B.; ADEOYE, A.; PEREZ, J.; JONES, P. B. The Epidemiology of First-Episode Psychosis in Early Intervention in Psychosis Services: Findings From the Social Epidemiology of Psychoses in East Anglia [SEPEA] Study. **The American**

journal of psychiatry, v. 174, n. 2, p. 143-153. DOI: 10.1176/appi.ajp.2016.16010103. Disponível em: <https://ajp.psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.2016.16010103>. Acesso em: 21 nov. 2021.

KISELY, S.; SAWYER, E.; ROBINSON, G.; SISKIND, D. A systematic review and meta-analysis of the effect of depot antipsychotic frequency on compliance and outcome. **Schizophrenia Research**, v. 166, n. 1-3, p. 178-186, 2015. DOI: 10.1016/j.schres.2015.04.028. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0920996415002236?via%3Dihub>. Acesso em: 16 nov. 2019.

KISHIMOTO, T.; ROBENZADEH, A.; LEUCHT, C.; LEUCHT, S.; WATANABE, K.; MIMURA, M.; BORENSTEIN, M.; KANE, J. M.; CORRELL, C. U. Long-Acting Injectable vs Oral Antipsychotics for Relapse Prevention in Schizophrenia: A Meta-Analysis of Randomized Trials. **Schizophrenia Bulletin**, v. 40, n. 1, p. 192-213, 2014. DOI: 10.1093/schbul/sbs150. Disponível em: <https://academic.oup.com/schizophreniabulletin/article/40/1/192/1875419>. Acesso em: 15 mar. 2020.

KISHIMOTO, T.; HAGI, K.; NITTA, M.; LEUCHT, S.; OLFSON, M.; KANE, J. M.; CORRELL, C. U. Effectiveness of Long-Acting Injectable vs. Oral Antipsychotics in Patients With Schizophrenia: A Meta-analysis of Prospective and Retrospective Cohort Studies. **Schizophrenia Bulletin**, v. 44, n. 3, p. 603-619, 2018. DOI: 10.1093/schbul/sbx090. Disponível em: <https://academic.oup.com/schizophreniabulletin/article/44/3/603/4037452>. Acesso em: 21 nov. 2021.

LAFEUILLE, M. H.; LALIBERTÉ-AUGER, F.; LEFEBVRE, P.; FROIS, C.; FASTENAU, J.; DUH, M. S. Impact of atypical long-acting injectable versus oral antipsychotics on rehospitalization rates and emergency room visits among relapsed schizophrenia patients: a retrospective database analysis. **BMC Psychiatry**, v. 13, p. 221, 2013. DOI: 10.1186/1471-244X-13-221. Disponível em: <http://bmcp psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-244X-13-221>. Acesso em: 15 mar. 2020.

LALLY, J.; MACCABE, J. H. Antipsychotic medication in schizophrenia: a review. **British Medical Bulletin**, v. 114, n. 1, p. 169-179. DOI:10.1093/bmb/ldv017. Disponível em: <https://academic.oup.com/bmb/article/114/1/169/246291>. Acesso em: 21 nov. 2021.

LEE, S.; ROTHBARD, A. B.; NOLL, E. L. Length of Inpatient Stay of Persons With Serious Mental Illness: Effects of Hospital and Regional Characteristics. **Psychiatric Services**, v. 63, n. 9, p. 889-895, 2012. DOI: 10.1176/appi.ps.201100412. Disponível em: <https://ps.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/appi.ps.201100412>. Acesso em: 21 nov. 2021.

LEMONS-GIRÁLDEZ, S.; VALLINA-FERNÁNDEZ, O.; FERNÁNDEZ-IGLESIAS, P.; VALLEJO-SECO, G.; FONSECA-PEDRERO, E.; PAÍNO-PIÑEIRO, M.; SIERRA-BAIGRIE, S.; GARCÍA-PELAYO, P.; PEDREJÓN-MOLINO, C.; ALONSO-BADA, S.; GUTIÉRREZ-PÉREZ, A.; ORTEGA-FERRÁNDEZ, J. A. Symptomatic and functional outcome in youth at ultra-high risk for psychosis: a longitudinal study. **Schizophrenia Research**, v. 115, n. 2-3, p. 121-129, 2009. DOI: 10.1016/j.schres.2009.09.011. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0920996409004307?via%3Dihub>. Acesso em: 21 nov. 2021.

LEUCHT, S.; TARDY, M.; KOMOSSA, K.; HERES, S.; KISSLING, W.; DAVIS, J. M. Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 5, art. no. CD008016, 2012. DOI: 10.1002/14651858.CD008016.pub2. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008016.pub2/full>. Acesso em: 15 dez. 2019.

LIN, C. H.; LIN, S. C.; CHEN, M. C.; WANG, S. Y. Comparison of Time to Rehospitalization Among Schizophrenic Patients Discharged on Typical Antipsychotics, Clozapine or Risperidone. **Journal of the Chinese Medical Association**, v. 69, n. 6, p. 264-269, 2006. DOI: 10.1016/S1726-4901(09)70254-0. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1726490109702540?via%3Dihub>. Acesso em: 15 mar. 2020.

LIN, C. H.; CHEN, F. C.; CHAN, H. Y.; HSU, C. C. Time to Rehospitalization in Patients With Schizophrenia Receiving Long-Acting Injectable Antipsychotics or Oral Antipsychotics. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 22, n. 9, p. 541-547, 2019. DOI: 10.1093/ijnp/pyz035. Disponível em: <https://academic.oup.com/ijnp/article/22/9/541/5526736>. Acesso em: 17 dez. 2019.

LOCH, A. A. Stigma and higher rates of psychiatric re-hospitalization: São Paulo public mental health system. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 34, n. 2, p. 185-192, 2012. DOI: 10.1590/S1516-44462012000200011. Disponível em: [sciencedirect.com/science/article/pii/S1516444612700375?via%3Dihub](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1516444612700375?via%3Dihub). Acesso em: 21 nov. 2021.

LOPEZ-CASTROMAN, J.; LEIVA-MURILLO, J. M.; CEGLA-SCHVARTZMAN, F.; BLASCO-FONTECILLA, H.; GARCIA-NIETO, R.; ARTES-RODRIGUEZ, A.; MORANT-GINESTAR, C.; COURTET, P.; BLANCO, C.; AROCA, F.; BACA-GARCÍA, E. Onset of schizophrenia diagnoses in a large clinical cohort. **Scientific reports**, v. 9, n. 1, p. 9865. DOI: 10.1038/S41598-019-46109-8. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-46109-8>. Acesso em: 21 nov. 2021.

MACEWAN, J. P.; KAMAT, S. A.; DUFFY, R. A.; SEABURY, S.; CHOU, J. W.; LEGACY, S. N.; HARTRY, A.; ERAMO, A.; KARSON, C. Hospital Readmission

Rates Among Patients With Schizophrenia Treated With Long-Acting Injectables or Oral Antipsychotics. **Psychiatric Services**, v. 67, n. 11, p. 1183-1188, 1 Nov. 2016. DOI: 10.1176/appi.ps.201500455. Disponível em: <https://ps.psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ps.201500455>. Acesso em: 21 nov. 2021.

MADRAS, B. K. History of the discovery of the antipsychotic dopamine D2 receptor: a basis for the dopamine hypothesis of schizophrenia. **Journal of the History of the Neurosciences**, v. 22, n. 1, p. 62-78, 2013. DOI: 10.1080/0964704X.2012.678199. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/0964704X.2012.678199>. Acesso em: 21 nov. 2021.

MALMGREN, H.; RADOVIC, S.; THORÉN, H.; HAGLUND, B. A philosophical view on concepts in psychiatry. **International Journal of Law and Psychiatry**, v. 33, n. 2, p. 66-72, 2010. DOI: 10.1016/j.ijlp.2009.12.006. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0160252709001368?via%3Dihub>. Acesso em: 16 nov. 2019.

MAHABALESHWARKAR, R.; LIN, D.; FISHMAN, J.; BLAIR, T.; HETHERINGTON, T.; PALMER, P.; PATEL, C.; BENSON, C.; JOSHI, K.; KRULL, C.; TCHEREMISSINE, O. V. The Impact of Once-Monthly Paliperidone Palmitate on Healthcare Utilization Among Patients With Schizophrenia Treated in an Integrated Healthcare System: A Retrospective Mirror-Image Study. **Advances in therapy**, v. 38, n. 4, p. 1958-1974, 2021. DOI: 10.1007/s12325-021-01626-9. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12325-021-01626-9>. Acesso em: 21 nov. 2021.

MARCUS, S. C.; ZUMMO, J.; PETTIT, A. R.; STODDARD, J.; DOSHI, J. A. Antipsychotic Adherence and Rehospitalization in Schizophrenia Patients Receiving Oral Versus Long-Acting Injectable Antipsychotics Following Hospital Discharge. **Journal of Managed Care Pharmacy**, v. 21, n. 9, p. 754-769, 2015. DOI: 10.18553/jmcp.2015.21.9.754. Disponível em: <https://www.jmcp.org/doi/10.18553/jmcp.2015.21.9.754>. Acesso em: 16 nov. 2019.

MARSHALL, M.; RATHBONE, J. Early Intervention for psychosis. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 6, art. no. CD004718, 2011. DOI: 10.1002/14651858.CD004718.pub3. Disponível em: https://www.cochrane.org/CD004718/SCHIZ_early-intervention-for-psychosis. Acesso em: 17 nov. 2019.

MCCUTCHEON, R. A.; KRYSTAL, J. H.; HOWES, O. D. Dopamine and glutamate in schizophrenia: biology, symptoms and treatment. **World Psychiatry**, v. 19, n. 1, p. 15-33, 2020. DOI: 10.1002/wps.20693. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/wps.20693>. Acesso em: 21 nov. 2021.

MCGORRY, P. D. Early Intervention in Psychosis: Obvious, Effective, Overdue. **The Journal of Nervous and Mental Disease**, v. 203, n. 5, p. 310-318, 2015. DOI: 10.1097/NMD.0000000000000284. Disponível em: https://journals.lww.com/jonmd/Fulltext/2015/05000/Early_Intervention_in_Psychosis__Obvious,.2.aspx. Acesso em: 21 nov. 2021.

MCMILLAN, S. S.; JACOBS, S.; WILSON, L.; THEODOROS, T.; ROBINSON, G.; ANDERSON, C.; MIHALA, G.; WHEELER, A. J. Antipsychotic prescribing for vulnerable populations: a clinical audit at an acute Australian mental health unit at two-time points. **BMC Psychiatry**, v. 17, n. 1, p. 139, 2017. DOI: 10.1186/s12888-017-1295-1. Disponível em: <http://bmcp psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12888-017-1295-1>. Acesso em: 9 mar. 2020.

MENEZES, P. R.; RATTO, L. R. C. Prevalence of substance misuse among individuals with severe mental illness in São Paulo. **Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology**, v. 39, n. 3, p. 212-217, 2004. DOI: 10.1007/s00127-004-0730-z. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00127-004-0730-z>. Acesso em: 09 mar. 2020.

MIYAMOTO, S.; MIYAKE, N.; JARSKOG, L. F.; FLEISCHHACKER, W. W.; LIEBERMAN, J. A. Pharmacological treatment of schizophrenia: a critical review of the pharmacology and clinical effects of current and future therapeutic agents. **Molecular Psychiatry**, v. 17, n. 12, p. 1206-1227, Dec. 2012. DOI: 10.1038/mp.2012.47. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/mp201247>. Acesso em: 16 nov. 2019.

MONCRIEFF, J. Antipsychotic Maintenance Treatment: Time to Rethink? **PLoS Medicine**, v. 12, n. 8, p. e1001861, 2015. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001861. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1001861>. Acesso em: 15 dez. 2019.

MORAN, L. V.; SAMPATH, H.; KOCHUNOV, P.; HONG, L. E. Brain circuits that link schizophrenia to high risk of cigarette smoking. **Schizophrenia Bulletin**, v. 39, n. 6, p. 1373-1381, 2013. DOI: 10.1093/schbul/sbs149. Disponível em: <https://academic.oup.com/schizophreniabulletin/article/39/6/1373/1885062>. Acesso em: 09 mar. 2020.

MORKEN, G.; WIDEN, J. H.; GRAWE, R. W. Non-adherence to antipsychotic medication, relapse and rehospitalisation in recent-onset schizophrenia. **BMC Psychiatry**, v. 8, p. 32, 2008. DOI: 10.1186/1471-244X-8-32. Disponível em: <https://bmcp psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-244X-8-32>. Acesso em: 22 nov. 2021.

MUESER, K. T.; TORREY, W. C.; LYNDE, D.; SINGER, P.; DRAKE, R. E.

Implementing evidence-based practices for people with severe mental illness.

Behavior Modification, v. 27, n. 3, p. 387-411, 2003. DOI:

10.1177/0145445503027003007. Disponível em:

<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0145445503027003007>. Acesso em: 17 nov. 2019.

MURPHY, S.; IRVING, C. B.; ADAMS, C. E.; DRIVER, R. Crisis intervention for people with severe mental illnesses. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 5, n. 5, art. no. CD001087, 2012. DOI:

10.1002/14651858.CD001087.pub4. Disponível em:

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001087.pub4/full>. Acesso em: 22 nov. 2021.

NAHAS, M. A.; MELO, A. P. S.; COURNOS, F.; MCKINNON, K.; WAINBERG, M.; GUIMARÃES, M. D. C. Recent illicit drug use among psychiatric patients in Brazil: a national representative study. **Revista de Saúde Pública**, v. 51, p.74, 2017. DOI: 10.11606/S1518-8787.2017051006543. Disponível em:

scielo.br/j/rsp/a/x3rg8nCwDkDpTY6sGkzmcyn/?lang=en#. Acesso em: 22 nov. 2021.

NESVÅG, R.; KNUDSEN, G. P.; BAKKEN, I. J.; HØYE, A.; YSTROM, E.; SURÉN, P.; RENEFLØT, A.; STOLTENBERG, C.; REICHBORN-KJENNERUD, T. Substance use disorders in schizophrenia, bipolar disorder, and depressive illness: a registry-based study. **Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology**, v. 50, n. 8, p. 1267-1276, 2015. DOI: 10.1007/s00127-015-1025-2. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00127-015-1025-2>. Acesso em: 22 nov. 2021.

NICE – NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (United Kingdom). **Psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management**. Updated Edition 2014. London: NICE (UK), 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK248060/>. Acesso em: 17 nov. 2019.

NIMH – NATIONAL INSTITUTE OF MENTAL HEALTH (United States). **Mental Illness**. NIMH (USA), February 2019. Disponível em:

<https://www.nimh.nih.gov/health/statistics/mental-illness.shtml>. Acesso em: 7 out. 2019.

NUERNBERG, G. L.; BAEZA, F. L.; FLECK, M. P.; ROCHA, N. S. Outcomes of inpatients with severe mental illness: a naturalistic descriptive study. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 38, n. 2, p. 141-147, 2016. DOI: 10.1590/1516-4446-2014-1643. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/rbp/a/vGGfmGdNPnLxQCWtChCqvJH/?lang=en>. Acesso em: 22 nov. 2021.

OLIVEIRA, E.; SZAPIRO, A. Porque a Reforma Psiquiátrica é possível. **Saúde em Debate**, v. 44, n. spe 3, p. 15-20, 2020. DOI: 10.1590/0103-11042020E302. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/sdeb/a/MBbTXqFD5grtZ953Cy7xBsm/?lang=pt>. Acesso em: 22 nov. 2021.

ONOCKO-CAMPOS, R. T.; AMARAL, C. E. M.; SARACENO, B.; OLIVEIRA, B. D. C. de; TREICHEL, C. A. dos. S.; DELGADO, P. G. G. Atuação dos Centros de Atenção Psicossocial em quatro centros urbanos no Brasil. **Revista panamericana de salud pública**, v. 42, p. e113, 2018. DOI:10.26633/RPSP.2018.113. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/49517>. Acesso em: 22 nov. 2021.

PARABIAGHI, A.; BONETTO, C.; RUGGERI, M.; LASALVIA, A.; LEESE, M. Severe and persistent mental illness: a useful definition for prioritizing community-based mental health service interventions. **Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology**, v. 41, n. 6, p. 457-463, 2006. DOI: 10.1007/s00127-006-0048-0. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00127-006-0048-0>. Acesso em: 22 nov. 2021.

PENG, X.; ASCHER-SVANUM, H.; FARIES, D.; CONLEY, R. R.; SCHUH, K. J. Decline in hospitalization risk and health care cost after initiation of depot antipsychotics in the treatment of schizophrenia. **ClinicoEconomics and Outcomes Research**, v. 3, p. 9-14, 2011. DOI: 10.2147/CEOR.S16061. Disponível em: <https://www.dovepress.com/decline-in-hospitalization-risk-and-health-care-cost-after-initiation--peer-reviewed-fulltext-article-CEOR>. Acesso em: 22 nov. 2021.

RAMOS, D. K. R.; GUIMARÃES, J.; ENDERS, B. C. Análise contextual de reinternações frequentes de portador de transtorno mental. **Interface - Comunicação, Saúde, Educação**, v. 15, n. 37, p. 519-527, 2011. DOI: 10.1590/S1414-32832011005000015. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1414-32832011000200015&lng=pt&tlng=pt. Acesso em: 17 dez. 2019.

RANDALL, J.; CHATEAU, D.; BOLTON, J. M.; SMITH, M.; KATZ, L.; BURLAND, E.; TAYLOR, C.; NICKEL, N. C.; ENNS, J.; KATZ, A.; BROWNELL, M.; PATHS EQUITY TEAM. Increasing medication adherence and income assistance access for first-episode psychosis patients. **PLoS One**, v. 12, n. 6, p. e0179089, 2017. DOI: 10.1371/journal.pone.0179089. Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0179089>. Acesso em: 13 mar. 2020.

RAZZOUK, D. Estimating costs of residential services. *In*: RAZZOUK, D (ed.). **Mental Health Economics: The Costs and Benefits of Psychiatric Care**. Springer International Publishing, 2017. p. 253-265. E-book. DOI: 10.1007/978-3-319-55266-8_16. Disponível em: <https://www.springer.com/gp/book/9783319552651>. Acesso em: 20 out. 2021.

ROBERTS, R.; NEASHAM, A.; LAMBRINUDI, C.; KHAN, A. A thematic analysis

assessing clinical decision – making in antipsychotic prescribing for schizophrenia. **BMC Psychiatry**, v. 18, n. 1, p. 290, 2018. DOI: 10.1186/s12888-018-1872-y. Disponível em: <https://bmcp psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12888-018-1872-y>. Acesso em: 22 nov. 2021.

ROCHA, H. A. da; REIS, I. A.; SANTOS, M. A. da C.; MELO, A. P. S.; CHERCHIGLIA, M. L. Internações psiquiátricas pelo Sistema Único de Saúde no Brasil ocorridas entre 2000 e 2014. **Revista de Saúde Pública**, v. 55, p. 14, 2021. Disponível em: <https://scielosp.org/article/rsp/2021.v55/14/pt/#>. Acesso em: 22 nov. 2021.

ROSENHECK, R. A.; LESLIE, D. L.; SINDELAR, J.; MILLER, E. A.; LIN, H.; STROUP, T. S.; MCEVOY, J.; DAVIS, S. M.; KEEFE, R. S.; SWARTZ, M.; PERKINS, D. O.; HSIAO, J. K; LIEBERMAN, J; CATIE STUDY INVESTIGATORS. 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, p. 2080-2089, 2006. DOI: 10.1176/ajp.2006.163.12.2080. Disponível em: <https://ajp.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/ajp.2006.163.12.2080>. Acesso em: 16 nov. 2019.

ROSENHECK, R. A.; KRYSTAL, J. H.; LEW, R.; BARNETT, P. G.; FIORE, L.; VALLEY, D.; THWIN, S. S.; VERTREES, J. E.; LIANG, M. H; CSP555 RESEARCH GROUP. Long-Acting Risperidone and Oral Antipsychotics in Unstable Schizophrenia. **New England Journal of Medicine**, v. 364, n. 9, p. 842-851, 2011. DOI: 10.1056/NEJMoa1005987. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1005987>. Acesso em: 16 nov. 2019.

RUGGERI, M.; LEESE, M.; THORNICROFT, G.; BISOFFI, G.; TANSELLA, M. Definition and prevalence of severe and persistent mental illness. **British Journal of Psychiatry**, v. 177, n. 2, p. 149-155, 2000. DOI: 10.1192/bjp.177.2.149. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/the-british-journal-of-psychiatry/article/definition-and-prevalence-of-severe-and-persistent-mental-illness/44991EA2B93AD2537AED6383AC730137>. Acesso em: 16 nov. 2019.

SAHA, S.; CHANT, D.; WELHAM, J.; MCGRATH, J. A Systematic Review of the Prevalence of Schizophrenia. **PLoS Medicine**, v. 2, n. 5, p. e141, 2005. DOI: 10.1371/journal.pmed.0020141. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.0020141>. Acesso em: 22 nov. 2021.

SANTOS, A. S.; VIDAL, C. E. L.; BRANDÃO, C. M. R. Cost-effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of schizophrenia. **Jornal Brasileiro de Economia da Saúde**, v. 8, n. 3, p. 204-15, 2017. DOI: 10.1016/j.jval.2016.03.1357. Disponível em:

<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-831899>. Acesso em: 22 nov. 2021

SANTOS, É. G.; SIQUEIRA, M. M de. Prevalência dos transtornos mentais na população adulta brasileira: uma revisão sistemática de 1997 a 2009. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 59, n. 3, p. 238-246, 2010. DOI: 10.1590/S0047-20852010000300011. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0047-20852010000300011. Acesso em: 16 nov. 2019.

SCHWARTZ P.; WEATHERS, M. The psychotic patient. *In*: RIBA, M. B.; RAVINDRANATH, D. (ed.). **Clinical Manual of Emergency Psychiatry**. 1. ed. Washington: American Psychiatric Pub, 2010. p. 115-140.

SEEMAN, P.; KAPUR, S. Schizophrenia: More dopamine, more D2 receptors. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 97, n. 14, p 7673-7675, 2000. DOI: 10.1073/pnas.97.14.7673. Disponível em: <https://www.pnas.org/content/97/14/7673>. Acesso em: 22 nov. 2021.

SEMAHEGN, A.; TORPEY, K.; MANU, A.; ASSEFA, N.; TESFAYE, G.; ANKOMAH, A. Psychotropic medication non-adherence and its associated factors among patients with major psychiatric disorders: a systematic review and meta-analysis. **Systematic Reviews**, v. 9, art no. 17, 2020. DOI: 10.1186/s13643-020-1274-3. Disponível em: <https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-020-1274-3>. Acesso em: 09 mar. 2020.

SES-DF – SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL. **Plano Diretor de Saúde Mental do Distrito Federal: 2020 – 2023**. Disponível em: https://www.saude.df.gov.br/wp-content/uploads/2018/03/PDSM_2020_2023.pdf Acesso em: 08 set. 2021.

SILVA JUNIOR, N. Epistemologia psiquiátrica e marketing farmacêutico: novos modos de subjetivação. **Stylus (Rio J.)**, Rio de Janeiro , n. 33, p. 227-239, nov. 2016. Disponível em http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-157X2016000200018&lng=pt&nrm=iso. acessos em 03 dez. 2021.

SILVA, N. C.; BASSANI, D. G.; PALAZZO, L. S. A Case-Control Study of Factors Associated With Multiple Psychiatric Readmissions. **Psychiatric Services**, v. 60, n. 6, p. 786-791, June 2009. DOI: 10.1176/ps.2009.60.6.786. Disponível em: <https://ps.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/ps.2009.60.6.786>. Acesso: 17 nov. 2019.

SILVA, S. N.; LIMA, M. G.; RUAS, C. M. Uso de medicamentos nos Centros de Atenção Psicossocial: análise das prescrições e perfil dos usuários em

diferentes modalidades do serviço. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 25, n. 7, p. 2871-2882, 2020. DOI: 10.1590/1413-81232020257.23102018. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/YZxJq9qnJCMhk5f65vLm5DF/?lang=pt#>. Acesso em: 22 nov. 2021.

SOHLER, N.; ADAMS, B. G.; BARNES, D. M.; COHEN, G. H.; PRINS, S. J.; SCHWARTZ, S. Weighing the evidence for harm from long-term treatment with antipsychotic medications: A systematic review. **American Journal of Orthopsychiatry**, v. 86, n. 5, p. 477-485, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1037/ort0000106>. Disponível em: <https://psycnet.apa.org/record/2015-55825-001>. Acesso em: 15 dez. 2019.

SOUZA, J. C.; SOUZA, N.; MAGNA, L. A. Tempo médio de hospitalização e categorias diagnósticas em hospital psiquiátrico. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 57, n. 2, p. 112-116, 2008. DOI: 10.1590/S0047-20852008000200005. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0047-20852008000200005&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 17 nov. 2019.

SHAMEER, K.; PEREZ-RODRIGUEZ, M. M.; BACHAR, R.; LI, L.; JOHNSON, A.; JOHNSON, K. W.; GLICKSBERG, B. S.; SMITH, M. R.; READHEAD, B.; SCARPA, J.; JEBAKARAN, J.; KOVATCH, P.; LIM, S.; GOODMAN, W.; REICH, D. L.; KASARSKIS, A.; TATONETTI, N. P.; DUDLEY, J. T. Pharmacological risk factors associated with hospital readmission rates in a psychiatric cohort identified using prescriprome data mining. **BMC Med Inform Decis Mak**, v. 18, Supl.3, p. 79, 2018. DOI: 10.1186/s12911-018-0653-3. Disponível em: <https://bmcmmedinformdecismak.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12911-018-0653-3>. Acesso em: 22 nov. 2021.

SHULMAN, M.; MILLER, A.; MISHNER, J.; TENTLER, A. Managing cardiovascular disease risk in patients treated with antipsychotics: a multidisciplinary approach. **Journal of Multidisciplinary Healthcare**, v. 7, p. 489-501, 2014. DOI: 10.2147/JMDH.S49817. Disponível em: <https://www.dovepress.com/managing-cardiovascular-disease-risk-in-patients-treated-with-antipsyc-peer-reviewed-fulltext-article-JMDH>. Acesso em: 9 mar. 2020.

STAHL, S. M. Parkinson's disease psychosis as a serotonin-dopamine imbalance syndrome. **CNS Spectrums**, v. 21, n. 5, p. 355-359, 2016. DOI: 10.1017/S1092852916000602. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/cns-spectrums/article/parkinsons-disease-psychosis-as-a-serotonindopamine-imbalance-syndrome/2DD81FA62D5882E44FEC4F5EEB49FAD3>. Acesso em: 16 nov. 2019.

STARGARDT, T.; EDEL, M. A.; EBERT, A.; BUSSE, R.; JUCKEL, G.; GERICKE, C. A. Effectiveness and cost of atypical versus typical antipsychotic treatment in a nationwide cohort of patients with schizophrenia in Germany.

Journal of Clinical Psychopharmacology, v. 32, n. 5, p. 602-607, 2012. DOI: 10.1097/JCP.0b013e318268ddc0. Disponível em: https://journals.lww.com/psychopharmacology/Abstract/2012/10000/Effectiveness_and_Cost_of_Atypical_Versus_Typical.4.aspx. Acesso em: 15 mar. 2020.

STEEDS, H.; CARHART-HARRIS, R. L.; STONE, J. M. Drug models of schizophrenia. **Therapeutic Advances in Psychopharmacology**, v. 5, n. 1, p. 43-58, 2015. DOI: 10.1177/2045125314557797. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2045125314557797>. Acesso em: 16 nov. 2019.

STENSLAND, M.; WATSON, P. R.; GRAZIER, K. L. An Examination of Costs, Charges, and Payments for Inpatient Psychiatric Treatment in Community Hospitals. **Psychiatric services**, v. 63, n. 7, p. 666-671, 2012. DOI: 10.1176/appi.ps.201100402. Disponível em: <https://ps.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/appi.ps.201100402>. Acesso em: 22 nov. 2021.

TAKEUCHI, H.; KANTOR, N.; UCHIDA, H.; SUZUKI, T.; REMINGTON, G. Immediate vs Gradual Discontinuation in Antipsychotic Switching: A Systematic Review and Meta-analysis. **Schizophrenia Bulletin**, v. 43, n. 4, p.862-871, 2017. DOI: 10.1093/schbul/sbw171. Disponível em: <https://academic.oup.com/schizophreniabulletin/article/43/4/862/2770505>. Acesso em: 22 nov. 2021.

TANDON, R. Antipsychotics in the treatment of schizophrenia: an overview. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 72, Supl. 1, p. 4-8, 2011. DOI: 10.4088/JCP.10075su1.01. Disponível em: <https://www.psychiatrist.com/jcp/article/pages/2011/v72s01/v72s0102.aspx>. Acesso em: 17 nov. 2019.

TANDON, R. Schizophrenia and Other Psychotic Disorders in Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)-5: Clinical Implications of Revisions from DSM-IV. **Indian Journal of Psychological Medicine**, v. 36, n. 3, p. 223-225, 2014. DOI: 10.4103/0253-7176.135365. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.4103/0253-7176.135365>. Acesso em: 30 mar. 2020.

TANDON, R.; BELMAKER, R. H.; GATTAZ, W. F.; LOPEZ-IBOR JR, J. J.; OKASHA, A.; SINGH, B.; STEIN, D. J.; OLIE, J. P.; FLEISCHHACKER, W. W.; MOELLER, H. J.; SECTION OF PHARMACOPSYCHIATRY; WORLD PSYCHIATRIC ASSOCIATION. World Psychiatric Association Pharmacopsychiatry Section statement on comparative effectiveness of antipsychotics in the treatment of schizophrenia. **Schizophrenia Research**, v. 100, n. 1-3, p. 20-38, 2008. DOI: 10.1016/j.schres.2007.11.033. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0920996407005415?via%3Dihub>. Acesso em: 16 nov. 2019.

TIBBO, P.; MALLA, A.; MANCHANDA, R.; WILLIAMS, R.; JOOBER, R. Relapse Risk Assessment in Early Phase Psychosis: The Search for a Reliable and Valid Tool. **The Canadian Journal of Psychiatry**, v. 59, n. 12, p. 655-658, 2014. DOI: 10.1177/070674371405901207. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/070674371405901207>. Acesso em: 17 nov. 2019.

TIIHONEN, J.; HAUKKA, J.; TAYLOR, M.; HADDAD, P. M.; PATEL, M. X.; KORHONEN, P. A Nationwide Cohort Study of Oral and Depot Antipsychotics After First Hospitalization for Schizophrenia. **American Journal of Psychiatry**, v. 168, n. 6, p. 603-609, 2011. DOI: 10.1176/appi.ajp.2011.10081224. Disponível em: <https://ajp.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/appi.ajp.2011.10081224>. Acesso em: 17 nov. 2019.

VALENSTEIN, M.; BLOW, F. C.; COPELAND, L. A.; MCCARTHY, J. F.; ZEBER, J. E.; GILLON, L.; BINGHAM, C. R.; STAVENGER, T. Poor antipsychotic adherence among patients with schizophrenia: medication and patient factors. **Schizophrenia Bulletin**, v. 30, n. 2, p. 255-264, 2004. DOI: 10.1093/oxfordjournals.schbul.a007076. Disponível em: <https://academic.oup.com/schizophreniabulletin/article/30/2/255/1857139>. Acesso em: 22 nov. 2019.

VEGA, D.; ACOSTA, F. J.; SAAVEDRA, P. Nonadherence after hospital discharge in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: A six-month naturalistic follow-up study. **Comprehensive Psychiatry**, v. 108, p. 152240, 2021. DOI: 10.1016/j.comppsy.2021.152240. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010440X21000183?via%3Dihub>. Acesso em: 22 nov. 2021.

VIGOD, S. N.; KURDYAK, P. A.; DENNIS, C. L.; LESZCZ, T.; TAYLOR, V. H.; BLUMBERGER, D. M.; SEITZ, D. P. Transitional interventions to reduce early psychiatric readmissions in adults: systematic review. **British Journal of Psychiatry**, v. 202, n. 3, p. 187-194, 2013. DOI: 10.1192/bjp.bp.112.115030. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/the-british-journal-of-psychiatry/article/transitional-interventions-to-reduce-early-psychiatric-readmissions-in-adults-systematic-review/82F44E78A2213CA118CEE2B51A7A747C>. Acesso em: 16 nov. 2019.

VOLKOW, N. D. Substance Use Disorders in Schizophrenia—Clinical Implications of Comorbidity. **Schizophrenia Bulletin**, v. 35, n. 3, p. 469-472, 2009. DOI: 10.1093/schbul/sbp016. Disponível em: <https://academic.oup.com/schizophreniabulletin/article/35/3/469/1873100>. Acesso em: 09 mar. 2020.

VOLPE, F. M.; BRAGA, I. P.; SILVA, E. M. da. Community health services and risk of readmission in public psychiatric hospitals of Belo Horizonte, Brazil, 2005-2011. **Trends in Psychiatry and Psychotherapy**, v. 40, n. 3, p. 193-201, 2018. DOI: 10.1590/2237-6089-2017-0080. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/trends/a/tywvCfrdrzG9Km8JPprrkdq/abstract/?lang=en>. Acesso em: 22 nov. 2019.

WALDER, D. J.; HOLTZMAN, C. W.; ADDINGTON, J.; CADENHEAD, K.; TSUANG, M.; CORNBLATT, B.; CANNON, T. D.; MCGLASHAN, T. H.; WOODS, S. W.; PERKINS, D. O.; SEIDMAN, L. J.; HEINSSSEN, R.; WALKER, E. F. Sexual dimorphisms and prediction of conversion in the NAPLS psychosis prodrome.

Schizophrenia Research, v. 144, n. 1-3, p. 43-50, 2013. DOI:

10.1016/j.schres.2012.11.039. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0920996412006780?via%3Dihub>. Acesso em: 22 nov. 2019.

WATANABE-GALLOWAY, S.; ZHANG, W. Analysis of U.S. Trends in Discharges From General Hospitals for Episodes of Serious Mental Illness, 1995–2002. **Psychiatric services: a journal of the American Psychiatric Association**, v. 58, n. 4, p. 496-502, 2007. DOI: 10.1176/ps.2007.58.4.496.

Disponível em:

<https://ps.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/ps.2007.58.4.496>. Acesso em: 16 nov. 2019.

WINKLER, P.; KOESER, L.; KONDRÁTOVÁ, L.; BROULÍKOVÁ, H. M.; PÁV, M.; KALIŠOVÁ, L.; BARRETT, B.; MCCRONE, P. Cost-effectiveness of care for people with psychosis in the community and psychiatric hospitals in the Czech Republic: an economic analysis. **The Lancet Psychiatry**, v. 5, n. 12, p. 1023-1031, 2018. DOI: 10.1016/S2215-0366(18)30388-2. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2215036618303882>. Acesso em: 22 nov. 2021.

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Mental disorders**. WHO, 2019.

Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>. Acesso em: 30 mar. 2020.

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Preventing suicide: a global imperative**. Geneva: WHO, 2014. Disponível em:

<https://www.who.int/publications-detail/preventing-suicide-a-global-imperative>. Acesso em: 07 out. 2019.

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The WHO special initiative for mental health (2019-2023): universal health coverage for mental health**. WHO, 2019. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/310981>. Acesso em: 08 nov. 2021.

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. **New WHO guidance seeks top ut na end to human rights violations in mental health care**. Disponível em:

<https://www.who.int/news/item/10-06-2021-new-who-guidance-seeks-to-put-an-end-to-human-rights-violations-in-mental-health-care>. Acesso em: 22 nov. 2021.

WUNDERINK, L.; NIEBOER, R. M.; WIERSMA, D.; SYTEMA, S.; NIENHUIS, F. J. Recovery in Remitted First-Episode Psychosis at 7 Years of Follow-up of an Early Dose Reduction/Discontinuation or Maintenance Treatment Strategy: Long-term Follow-up of a 2-Year Randomized Clinical Trial. **JAMA Psychiatry**, v. 70, n. 9, p. 913-920, 2013. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2013.19. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/1707650>. Acesso em: 15 dez. 2019.

ZAGO, A. C.; TOMASI, E.; DEMORI, C. C. Adesão ao tratamento medicamentoso dos usuários de centros de atenção psicossocial com transtornos de humor e esquizofrenia. **SMAD. Revista Eletrônica Saúde Mental Álcool e Drogas**, v. 11, n. 4, p. 224-233, 2015. DOI: 10.11606/issn.1806-6976.v11i4p224-233. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/smad/article/view/116781>. Acesso em: 22 nov. 2019.

ZANARDO, G. L. de P.; SILVEIRA, L. H. de C.; ROCHA, C. M. F.; ROCHA, K. B. Internações e reinternações psiquiátricas em um hospital geral de Porto Alegre: características sociodemográficas, clínicas e do uso da Rede de Atenção Psicossocial. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 20, n. 3, p. 460-474. DOI: 10.1590/1980-5497201700030009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbepid/a/45mzV9JgWVZcgLDxSY3J4zS/abstract/?lang=p#>. Acesso em: 20 nov. 2021.

ZIERMANS, T. B.; SCHOTHORST, P. F.; SPRONG, M.; VAN ENGELAND, H. Transition and remission in adolescents at ultra-high risk for psychosis. **Schizophrenia Research**, v. 126, n. 1-3, p. 58-64, 2011. DOI: 10.1016/j.schres.2010.10.022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0920996410015975?via%3Dihub>. Acesso em: 19 nov. 2019.

ZIPURSKY, R. B.; MENEZES, N. M.; STREINER, D. L. Risk of symptom recurrence with medication discontinuation in first-episode psychosis: a systematic review. **Schizophrenia Research**, v. 152, n. 2-3, p. 408-414, 2014. DOI: 10.1016/j.schres.2013.08.001. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0920996413004362?via%3Dihub>. Acesso em: 22 nov. 2021.

ZIMMERMAN, M.; MORGAN, T. A.; STANTON, K. The severity of psychiatric disorders. **World Psychiatry**, v. 17, n. 3, p. 258-275, 2018. DOI: 10.1002/wps.20569. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/wps.20569>. Acesso em: 22 nov. 2021.

ZHU, Y.; KRAUSE, M.; HUH, M.; ROTHE, P.; SCHNEIDER-THOMA, J.; CHAIMANI, A.; LI, C.; DAVIS, J. M.; LEUCHT, S. Antipsychotic drugs for the acute treatment of patients with a first episode of schizophrenia: a systematic review with pairwise and network meta-analyses. **The Lancet Psychiatry**, v. 4,

n. 9, p. 694-705, 2017. DOI: 10.1016/S2215-0366(17)30270-5. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2215036617302705>. Acesso em: 22 nov. 2021.

APÊNDICE A - Formulário de coleta de dados

PERFIL SÓCIO-DEMOGRÁFICO E CLÍNICO

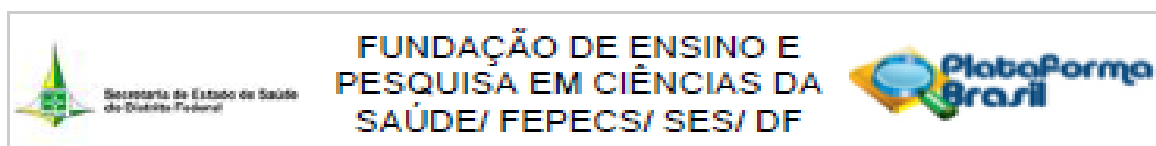
1. Pesquisador:	2. Data desta Revisão:
3. N.º Prontuário SES:	
4. Data Nascimento:	
5. Sexo: Feminino (1) Masculino (2)	
6. Residência: (1) RA/DF _____ (2) Entorno (3) Outra UF (4) NI	

7. Estado civil: (1) solteiro (2) casado (3) viúvo (4) Divorciado ou separado (5) NI	
8. Filhos: (1) Sim () Quantos (2) Não (3) NI	9. Profissão: _____ (1) NI
10. Escolaridade: (1) Analfabeto (2) Fundamental incompleto (3) Fundamental completo (4) Médio completo (5) Superior incompleto (6) Superior completo (7) NI	
11. Estado Ocupacional: (1) Nunca Trabalhou (2) Empregado ou em atividade regular (3) Empregado ou em atividade parcial (4) Desempregado (5) Aposentado por tempo de serviço (6) Afastado por doença	
12. Situação Habitacional: (1) Mora com parentes/companheiro (a)/esposo(a) (2) Mora só (3) Mora em asilo (4) albergue (4) Outra condição de moradia	

PERFIL CLÍNICO

15. Diagnóstico Principal (CID 10): (1)	16. Tabagismo/Etilismo: (1) Tabagista (2) Etilista (3) Ambos (4) Nenhum (5) NI
17. Uso de Drogas: (1) Cannabis (2) Cocaina/crack (4) Ambos (5) Nenhuma (7) Ambas:	
18. Co-Morbidades: (1) Não tem (2) _____	
19. Tentativa de suicídio: (1) Sim () quantidade (2) Não (3) NI	

APÊNDICE B – Parecer consubstanciado do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: " ANÁLISE DA EFETIVIDADE DOS ANTIPSICÓTICOS NA PREVENÇÃO DE REINTERNACÕES HOSPITALARES DE PACIENTES COM ESQUIZOFRENIA EM UM HOSPITAL PSIQUIÁTRICO DA REDE PÚBLICA DE SAÚDE DE BRASÍLIA "

Pesquisador: RONALDO PORTELA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 68837917.1.0000.5553

Instituição Proponente: DISTRITO FEDERAL SECRETARIA DE SAUDE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Numero do Parecer: 2.138.356

Apresentação do Projeto:

Vide Parecer: 2.119.477

Objetivo da Pesquisa:

Vide Parecer: 2.119.477

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O pesquisador explicou quanto aos riscos:

*1) Análise de Risco à luz da Res. 466/12:

Os Riscos da Pesquisa estariam relacionados à exposição individual e coletiva dos participantes. Para minimizar esses Riscos serão adotados os seguintes procedimentos que assegurem a confidencialidade, privacidade e a proteção à Imagem dos participantes:

- 1) compilação dos dados omitindo o Nome, Identidade, CPF, Filiação e endereço residencial;
- 2) O pesquisador será o único a ter acesso direto aos Prontuários dos Participantes;
- 3) Apenas os Resultados obtidos como um todo serão apresentados, sem revelação de identificação dos Participantes ou qualquer Informação relacionada a sua privacidade."

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS

Bairro: ASA NORTE

CEP: 70.710-004

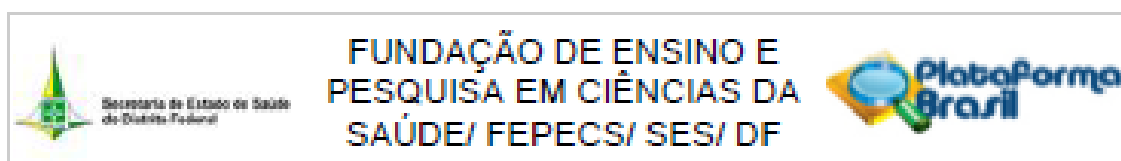
UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3325-4955

Fax: (61)3254-9551

E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com



Continuação do Parecer: 2.119.355

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Vide Parecer: 2.119.477

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide Parecer: 2.119.477

Recomendações:

Vide Parecer: 2.119.477

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As demais pendências foram esclarecidas.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB INFORMações BÁSICAS DO PROJETO_909619.pdf	15/06/2017 18:41:50		Acelto
Declaração de Pesquisadores	Anuencia_20170615.pdf	15/06/2017 13:55:04	RONALDO PORTELA	Acelto
Recurso Anexado pelo Pesquisador	RESPOSTA_DE_PENDENCIAS.doc	15/06/2017 13:33:48	RONALDO PORTELA	Acelto
Orçamento	PLANILHA_ORCAMENTO.doc	15/06/2017 13:02:16	RONALDO PORTELA	Acelto
TCE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	dispensa_TCE.doc	10/05/2017 15:00:19	RONALDO PORTELA	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Ronaldo_Portela.docx	10/05/2017 14:56:32	RONALDO PORTELA	Acelto
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	10/05/2017 14:48:20	RONALDO PORTELA	Acelto
Folha de Rosto	Folha_Rosto.pdf	10/05/2017 14:38:08	RONALDO PORTELA	Acelto

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS
 Bairro: ASA NORTE CEP: 70.710-904
 UF: DF Município: BRASÍLIA
 Telefone: (61)3325-4955 Fax: (61)33254-6551 E-mail: comitadedeetica.secretaria@gmail.com

ANEXO A - Pôster apresentado na conferência anual da International Society for pharmacoepidemiology

September 2020
ICPE ALL ACCESS
 35 YEARS OF REAL-WORLD SCIENCE

ispe International Society for Pharmacoepidemiology

ANTIPSYCHOTICS USED TO TREAT PATIENTS WITH SEVERE MENTAL DISORDER IN OUTPATIENT FOLLOW-UP AT A PSYCHIATRIC HOSPITAL

Ronaldo Portela¹, Mariana D Lula¹, Helian N Oliveira² and Cristina M Ruas¹

¹Department of Social Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil
²Department of Preventive and Social Medicine, Faculty of Medicine, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

ronaldoportela@far.dout.ufmg.br ; portelabh@terra.com.br

UFMG

BACKGROUND

Although antipsychotics are frequently used by patients diagnosed with severe mental disorder, few studies have been conducted to characterize outpatient treatment in psychiatric hospitals. Despite the proven efficacy, the debate still addresses the different profiles of safety, tolerability and clinical effectiveness of antipsychotics^{1,2}.

Antipsychotics reduce the risk of relapse or of a new psychotic episode that results in rehospitalization^{3,4}. However, the continuous use of these drugs can have a negative impact on the patient's social functioning levels, mainly due to his adverse reactions. Therefore, it is important to search for evidence about the effectiveness of the treatment, in order to promote greater rationality in its use^{5,6,7}.

OBJECTIVE

To evaluate the use of antipsychotic drugs in a cohort of 625 patients with severe and persistent mental disorders divided into three groups:

Oral Typical

Oral Atypicals

Long-acting Injectables

METHODS



Non-concurrent cohort study, based on the review of medical records of patients followed up at a public psychiatric hospital in Brasília, Brazil.

The study included patients diagnosed with severe and persistent mental disorders who received their first hospital discharge from January to December 2012 and continued maintenance treatment at the hospital until December 2017.



Descriptive statistical analyzes were performed to evaluate sociodemographic and clinical characteristics. In the descriptive analysis of categorical variables, absolute and relative frequencies were used and for quantitative variables, measures of position, central tendency and dispersion were used.

RESULTS

Of the 625 patients, 51.5% were male with an average age of 37 (± 11) years. Patients have an average of 1.7 (± 1.5) children. The age of the first psychotic break was at 22.8 (± 8.3) years. The percentage of suicide attempt was 11.0% (± 1.4), with the majority being 60.9% female (Table 1).

Table 1 - Clinical-demographic characterization of patients from a public psychiatric hospital in Brasília - Brazil, followed from 2012 to 2017 (N = 625)

Characteristics	n (%)	Mean	SD	Median
Gender				
Male	322 (51.5)			
Female	303 (48.5)			
Age (years)		37.0	11.0	36.0
Number of children ¹		1.7	1.5	1.0
Age at 1 st psychotic break (years) ¹		22.8	8.3	20.0
Suicide attempt				
Female	69 (11.0)			
Male	27 (39.1)			
	42 (60.9)			

Electronic patient records - Federal District Health Department
¹ n = 279
² n = 189

In maintenance treatment, most patients (82.9%) did not use associated antipsychotics. The majority (65.8%) adhered to the treatment and 13.9% reported that they interrupted it due to the lack of the drug in public pharmacies. There was a need to change the antipsychotic due to the lack of therapeutic response for 11.2% of the patients and for 5.3% due to the adverse reaction to the antipsychotic used (Table 2).

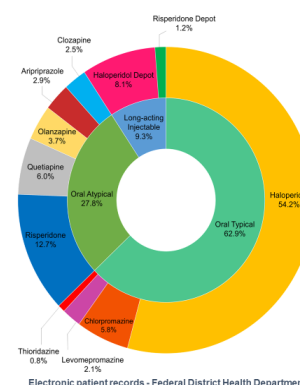
Table 2 - Characteristics of the maintenance treatment of patients in a public psychiatric hospital in Brasília - Brazil, followed from 2012 to 2017 (N = 625)

Characteristics	Total	
	n	%
Used antipsychotic monotherapy	518	82.9
There was adherence to treatment	411	65.8
Treatment interruption due to lack of medication ¹	87	13.9
Replacement of antipsychotic due to lack of response	70	11.2
Changing the antipsychotic due to ADR ²	33	5.3

Electronic patient records - Federal District Health Department
¹ Lack of medication in public pharmacies
² Adverse Drug Reaction

The group of typical antipsychotics was the most used (62.9%), with haloperidol (54.3%) being the most prescribed (Figure 1).

Figure 1 - Antipsychotic monotherapy used in the maintenance treatment of patients in a public psychiatric hospital in Brasília - Brazil, monitored in the period 2012-2017 (N = 625)



GENERAL CONCLUSIONS

- Contrary to other studies, the percentage of male patients with severe mental disorders is not significantly higher than that of females. It is observed in the study that the antipsychotics polypharmacy in out-of-hospital treatment is low.
- The study confirms that non-adherence to treatment, difficulty in accessing the medication, as well as its profile of therapeutic response and adverse reactions are factors that can be decisive in the evaluation of outpatient treatment.
- Contrary to other studies that demonstrate a increasing option for the use of atypical antipsychotics and long-acting injectables, it is observed in the present study that typical antipsychotics, mainly haloperidol, are still the most used.

REFERENCES

- LALLY J, MacCabe JH. Antipsychotic medication in schizophrenia: a review. *Br Med Bull*. 2015;114(1):169-179. doi:10.1093/bmb/abd017
- HUJW M, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis [published correction appears in *Lancet*. 2019 Sep 14; 394 (10202):918]. *Lancet* 394(10202):939-951, 2019. doi:10.1016/S0140-6736(19)31135-3
- BRUIJNZEEL, D.; SURYADEVARA, U.; TANDON, R. Antipsychotic treatment of schizophrenia: an update. *Asian Journal of Psychiatry*, v. 11, p. 3-7, out. 2014. doi.org/10.1016/j.aip.2014.08.002.
- JEPPESEN, R. M.; CHRISTENSEN, T.; VESTERGAARD, C. H. Changes in the utilization of psychiatric hospital facilities in Denmark by patients diagnosed with schizophrenia from 1970 through 2012: the advent of 'revolving door' patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, v. 133, n. 5, p. 419-425, maio 2016. doi.org/10.1111/acps.12549
- WUNDERINK, L. et al. Recovery in remitted first-episode psychosis at 7 years of follow-up of an early dose reduction/discontinuation or maintenance treatment strategy long-term follow-up of a 2-year randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*, v. 70, n. 9, p. 913-920, 2013. doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.19
- MONCRIEFF, J. Antipsychotic Maintenance Treatment: Time to Rethink? *PLoS Medicine*, v. 12, n. 8, p. e1001861, 4 Aug. 2015. doi.org/10.1371/journal.pmed.1001861
- SOHLER, N. et al. Weighing the evidence for harm from long-term treatment with antipsychotic medications: A systematic review. *American Journal of Orthopsychiatry*, v. 86, n. 5, p. 477-485, 2016. doi.org/10.1037/ort0000196

Home Ev

[★ Favorite](#)
[🐦 Tweet](#)
[✉ Email](#)
[📄 PDF](#)

Track: Drug Utilization Research -> Quality use of medicines (including indicators and guidelines)

(PO-4819) Antipsychotics Used To Treat Patients With Severe Mental Disorder In Outpatient Follow-up At A Psychiatric Hospital

📅 Monday, September 14, 2020

🔊 Has Audio

Ronaldo Portela, MSc, Cristina M Ruas, PhD, Helian N Oliveira, PhD and Mariana D Lula

Background: Although antipsychotics are frequently used by patients diagnosed with severe mental disorder, few studies have been conducted to characterize outpatient treatment in psychiatric hospitals.

Objectives: To evaluate the use of antipsychotropic drugs divided into three groups (typical, atypical and long-acting injectables).

Methods: It is an observational cohort review study of 625 patients' medical records. The study included patients diagnosed with severe and persistent mental disorder who received their first hospital discharge from January to December 2012 and continued

Rate ePoster ♥♥♥♥

223 Views

Discussion + Q & A

View ePoster

Designed by CadmiumCD | Technical Support | Give Feedback
 © Copyright 2021 CadmiumCD. All Rights Reserved. | My Data

ANEXO B – Artigo 1 aceito para publicação

Outpatient and inpatient treatment costs for individuals with severe mental disorders

Ronaldo Portela, Mariana Dias Lula, Giselle Vaz Costa, Sarah Nascimento Silva, Maria Laura Silva, Helian Nunes de Oliveira, Cristina Mariano Ruas

ABSTRACT

Economic evaluations are essential for analyzing the efficiency of the replacement services of nursing homes, especially those involving mental health. This study aims to estimate the direct cost of hospitalizations and outpatient treatment of patients with severe mental disorders and the financial savings in changing parameters that reduce readmissions. This is a cost study that considers the perspective of a public psychiatric hospital using the top-down method based on total costs. Clinical data and treatment characteristics were obtained from a non-competing cohort of 625 patients discharged from the hospital during 2012 and continued maintenance treatment in the outpatient clinic until 31/12/2017. Total direct and productivity costs data were accessed through the Brazilian Unified Health System Cost Management and Calculation System (APURASUS) from the Ministry of Health. We calculated the costs related to patients' mean length of stay, the mean number of admissions, and outpatient treatment. We also calculated the costs of hospitalizations of patients who used typical and atypical antipsychotics and those who adhered (or not) to outpatient treatment. The mean cost of hospital treatment was US\$ 7,064.76 for 16.7 days of hospital stay. The cost for outpatient care was US\$ 1,340.00 for 670 days of follow-up. Shortening the length of hospital stay, outpatient follow-up with the use of atypical antipsychotics, and patient adherence to treatment curbs costs, showing that deinstitutionalization is also a crucial resource-saving strategy in mental health.

Keywords: Severe mental disorders, Hospital costs, Mental health, Antipsychotics

INTRODUCTION

Severe mental disorders, such as schizophrenia and bipolar disorder, have a high impact from a social and economic viewpoint¹. Assessing the morbimortality of these disorders is essential in planning the actions and services to be made available. Studies that estimate the cost of treating patients with severe mental disorders can provide evidence to support the development of public policy strategies and identify possible consequences in care practices relevant to the financing of different levels of the health systems²⁻⁴.

Patients with severe mental disorders require hospital care in the acute phase of the disease and continuous care after discharge, with complete follow-up, to improve the disease's prognosis and reduce the risk of readmissions⁵. The high cost of treating severe mental disorders is mainly due to their early onset, disease exacerbation, and the nature of the persistent symptoms⁶. The cost of hospitalization of patients is significantly more burdensome for health systems than the cost of outpatient treatment⁷⁻¹². The effectiveness of expanding outpatient care in reducing readmissions has been evidenced in recent years. Thus, investing in improving outpatient care is an efficient strategy to reduce total treatment costs¹²⁻¹⁴.

With the deinstitutionalization policy of the last decades, most Western countries reoriented mental health care towards community-based models and environments, where patients with severe mental disorders could be followed up for the long term¹⁵⁻¹⁷. Economic evaluations have shown lower costs and greater effectiveness of outpatient treatment vis-à-vis care in psychiatric hospitals¹⁰. Also, high rates of psychiatric hospital readmissions elevate the cost of treatment and can be used to indicate poor-quality outpatient care^{11,18,19}.

Reducing hospital stays, the availability of extra-hospital services, and the integration between hospital and outpatient care levels are essential factors for lower consumption of

resources and treatment costs^{17,20–22}. Short-term hospitalizations, access to medication and services that guarantee an adequate maintenance treatment promote good patient adherence and persistence to drug therapy generate better clinical results and lower treatment costs^{23,24}. Studies show lower costs with hospitalizations of patients with severe mental disorders who use atypical antipsychotics and adhere better to treatment than those who use typical antipsychotics and have lower adherence^{25,26}.

Economic evaluations in mental health are crucial for analyzing the efficiency of substitute services in nursing homes. Studies assessing the costs of treating patients with severe mental disorders during hospitalization and outpatient follow-up, such as this one, are scarce, especially from the perspective of the Brazilian universal health system. The transition from the hospital-centered to the community-based model, initiated in the last two decades, certainly changed the financing and cost profile in treating severe mental disorders. Economic studies evaluating these services are essential to assess and guide the organization of the psychosocial care network. Thus, this study aimed to estimate the direct cost of admissions and outpatient treatment of severe mental disorders in a public psychiatric hospital and the savings in financial resources in changing parameters that reduce readmissions.

METHODS

Study design

This study on the cost of treating patients with severe mental disorders considers the perspective of a public psychiatric hospital in Brasília/DF with a capacity of 84 active beds. This institution comprises the only hospital care service for treating psychiatric disorders in a federative unit with a population of approximately 3 million inhabitants. Direct costs were considered using the top-down method from the total costs recorded by the hospital institution. The costs described per patient were calculated from the economic perspective of the hospital unit and the 2019 currency values. Patient data were obtained from a non-competing cohort of 625 patients with severe mental disorders followed by the hospital.

Sampling and data source

The characteristics of the patients' treatment, such as period, number, and time between admissions, were obtained from the review of medical records of patients who were discharged from the hospital from 01/01/2012 to 31/12/2012 and continued the treatment of maintenance in the hospital's outpatient clinic until 31/12/2017.

Data on total direct costs and productivity (number of visits) were accessed through the System of Calculation and Cost Management of the Unified Health System (APURASUS) of the Ministry of Health (<http://aplicacao.saude.gov.br/apurasus/login.jsf>). The total direct cost of inpatient and outpatient treatment at the hospital includes human resources, consumables, outsourced services, and general expenses.

Ethical considerations

The Research Ethics Committee/COEP of the Health Sciences Education and Research Foundation of the Federal District Health Secretariat/FEPECS-SESDF approved the study under Opinion No. 2.138.356.

Treatment costs

The total number of hospitalization days (T_i) was multiplied by the mean daily hospital bed cost (C_{md}) to calculate the cost of hospitalization days (CDI) during the follow-up period. Complete bed occupation (84 beds) was considered during all days of the month for the calculation:

$$CDI = T_i \times C_{md}$$

The cost per number of admissions (CNI) was obtained by multiplying the mean cost per admission (C_{mi}) by the number of admissions (N_i) that patients had in the period:

$$CNI = C_{mi} \times N_i$$

The sum of the times between hospitalizations ($\sum Ta$), the number of days each patient was discharged in the period was divided by the multiplication of the mean cost (C_{ma}) of each

service by the time between each outpatient appointment (60 days) to calculate the cost of outpatient treatment (*CTA*):

$$CTA = \frac{\sum Ta}{Cma \times 60}$$

The costs of hospitalizations of patients on antipsychotic monotherapy who used typical and atypical antipsychotics and those who adhered (or not) to outpatient treatment were calculated from disaggregated data from Portela R. et al. (2021).

The figures shown were for 2019 and converted into US dollars (US\$) at the Central Bank of Brazil quotation on 31/12/2019.

RESULTS

Table 1 shows the monthly hospitalization cost data for 2019. Spending on human resources was the highest cost item – that is, the main cost driver identified in the analysis – followed by services contracted from third parties for the supply of food, surveillance, and conservation. The mean daily cost per hospital bed was US\$ 392.68.

Table 1. Direct cost (US\$) of severe mental disorders in inpatient treatment at a public psychiatric hospital in Brasília/DF, 2019

Cost Item	Jan	Feb	Mar	Apr	May	Jun	Jul	Aug	Sep	Oct	Nov	Dec	Monthly Mean
Personnel	775,313.12	782,372.10	779,820.16	807,525.71	780,803.15	792,731.62	807,900.35	787,256.96	772,522.89	831,208.97	824,250.45	847,928.66	799,136.18
Salaries and taxes	775,313.12	782,372.10	779,820.16	807,525.71	780,803.15	792,731.62	807,900.35	787,256.96	772,522.89	831,208.97	824,250.45	847,928.66	799,136.18
Consumables	20,488.60	24,134.62	15,514.51	20,754.48	20,787.51	6,352.32	18,989.93	13,737.29	10,606.62	7,099.62	9,937.61	9,407.96	14,817.59
Patient transport	463.57	866.09	490.46	554.50	825.31	692.89	561.55	599.32	553.47	678.30	381.11	655.44	610.17
Office supplies	178.62	238.48	149.26	293.42	1,116.00	99.71	437.15	239.91	206.33	284.19	166.71	548.23	329.83
Laboratory Material	16.03	641.94	27.16	19.17	41.42	22.39	650.70	41.32	14.99	48.33	34.83	35.67	132.83
Medical Hospital Material	1,648.58	3,211.35	1,006.89	2,186.97	1,786.36	1,218.76	2,182.03	4,702.17	3,870.37	2,181.25	904.88	3,165.40	2,338.75
Medicines	10,098.76	14,118.16	10,644.80	12,554.30	9,891.05	3,317.43	4,177.32	3,278.62	4,876.53	3,725.85	3,654.04	4,298.27	7,052.93
Other consumables	8,083.06	5,058.60	3,195.94	5,146.12	7,127.38	1,001.14	10,981.18	4,875.96	1,084.93	181.70	4,796.04	704.96	4,353.08
Outsourcing	157,987.65	151,911.91	155,026.40	158,827.20	161,987.61	154,608.99	160,459.76	161,463.95	156,414.25	152,845.82	152,142.18	152,117.28	156,316.08
Machinery and Equipment rental	353.07	353.07	360.06	386.21	392.90	386.75	387.64	399.67	402.78	372.92	355.95	326.64	373.14
Car rental	471.35	471.35	471.35	471.35	471.35	471.35	471.35	471.35	471.35	471.35	471.35	471.35	471.35
Health service waste collection	32.86	37.17	27.26	29.80	28.06	29.01	18.14	40.65	19.18	25.85	14.03	18.26	26.69
Food supply	56,481.03	50,400.98	53,518.40	57,290.50	60,445.96	53,072.54	58,933.29	59,902.95	54,871.61	51,326.36	50,651.52	50,651.69	54,795.57
Cleaning and Conservation	35,806.57	35,806.57	35,806.57	35,806.57	35,806.57	35,806.57	35,806.57	35,806.57	35,806.57	35,806.57	35,806.57	35,806.57	35,806.57
Surveillance and Security	64,842.77	64,842.77	64,842.77	64,842.77	64,842.77	64,842.77	64,842.77	64,842.77	64,842.77	64,842.77	64,842.77	64,842.77	64,842.77
General expenses	21,983.99	80,238.51	20,204.18	20,226.25	20,794.43	20,727.16	19,029.23	20,441.43	22,537.53	13,200.50	19,487.79	12,843.52	19,281.78
Water and sewage	16,892.78	60,665.99	14,970.04	15,557.70	14,856.36	15,313.78	13,549.01	15,612.84	17,308.56	7,540.45	14,039.02	7,956.57	14,053.91
Electricity	4,396.60	16,772.52	4,539.52	3,973.93	5,243.46	4,718.76	4,785.61	4,133.98	4,534.35	5,184.34	4,973.06	4,411.24	4,587.98
Telecommunications	694.62	2,800.00	694.62	694.62	694.62	694.62	694.62	694.62	694.62	475.71	475.71	475.71	639.89
General Total	975,773.35	3,943,624.00	970,565.24	1,007,333.63	984,372.70	974,420.08	1,006,379.27	982,899.63	962,081.29	1,004,354.91	1,005,818.03	1,022,297.42	989,551.63
Mean daily bed cost *	387.21	1,564.93	385.15	399.73	390.63	386.67	399.36	390.04	381.84	398.55	399.13	405.67	392.68

* Mean daily bed cost = Total cost/2520 (84 beds x 30 days)

Source: APURASUS /Ministry of Health, base year 2019

Table 2 shows the cost data for outpatient treatment. As in the treatment during hospitalization, the highest expenses of the items that make up the total cost were human resources and services contracted from third parties. The mean cost per care calculated was US\$ 73.60.

Table 2. Direct cost (US\$) of severe mental disorders in outpatient treatment in a public psychiatric hospital in Brasília/DF, 2019

Cost Item	Jan	Feb	Mar	Apr	May	Jun	Jul	Aug	Sep	Oct	Nov	Dec	Monthly Mean
Personnel *	65,780.61	68,835.71	67,114.45	59,170.01	59,195.77	62,108.76	49,017.14	50,711.24	49,384.47	47,503.96	57,032.62	53,330.53	57,432.11
Consumables	0,00	78.11	17.50	56.03	526.49	10.70	36.46	33.23	24.23	0.00	0.00	61.75	70.37
Outsourcing	18,598.78	18,598.97	18,597.85	18,597.52	18,596.21	18,596.12	14,692.47	14,541.34	14,535.78	14,535.32	14,530.61	14,531.55	16,579.38
General expenses	3,747.82	3,376.82	3,412.05	3,445.82	3,483.96	3,499.10	1,582.86	1,568.24	1,726.56	1,184.59	1,563.14	1,096.23	2,473.93
Total Cost	88,127.22	90,889.61	89,141.85	81,269.38	81,802.43	84,214.68	65,328.94	66,854.05	65,671.04	63,124.64	73,076.75	69,020.07	76,543.39
Produção/Atendimentos (n)	747	1.387	980	1.345	1.309	1.106	874	1.090	1.014	959	837	834	1.040
Mean Cost per Service session	117.98	65.53	90.96	60.42	62.49	76.12	74.75	61.33	64.76	65.82	87.37	82.76	73.60

* Provisions + Taxes + Benefits + Salaries

Source: APURASUS /Ministry of Health, base year 2019

The characteristics and costs of treating patients with severe mental disorders followed up from 2012 to 2017 are shown in Table 3. The mean length of patient hospital stay was 16.7 days and a median of 10 days. The mean cost per hospitalization was US\$ 7,064.76, and the median was US\$ 4,319.47. The mean number of admissions of patients in the follow-up period was 3.4, and the median was 2.0. The mean cost estimated by the number of admissions was US\$ 23,760.20, with a median of US\$ 14,129.52. Patients had a mean of 670 days of hospital discharge, undergoing outpatient treatment, with a median of 373 days. The estimated cost of outpatient treatment in the follow-up period was US\$ 1,340.21, with a median of US\$ 1,724.68.

Table 3. Characteristics and costs (US\$) of severe mental disorders in a public psychiatric hospital in Brasília/DF, 2012-2017, N= 625

Variable	Mean (SD)	Minimum	1°Q	2°Q	3°Q	Maximum
Length of hospital stay (days)	16.67(29.55)	1.00	5.00	10.00	18.00	382.00
Mean admission cost	7,064.76(10,821.56)	392.68	1,963.40	4,319.47	8,638.94	150,003.47
Number of admissions	3.36(3.87)	1.00	1.00	2.00	4.00	28.00
Cost for the number of admissions	23,760.20(27,342.04)	7,064.76	7,064.76	14,129.52	28,259.04	197,813.28
Discharge time (days between admissions)	669.92(684.99)	1.00	1.00	373.00	1,320.00	2,045.00
Outpatient treatment cost	1,340.21(926.15)	73.60	278.45	1,724.68	2,238.66	2,508.52

SD=Standard Deviation; Q=quartile

The costs of hospitalizations of patients treated with typical and atypical antipsychotics, who adhered and did not adhere to outpatient treatment, are shown in Table 4. Patients treated with atypical antipsychotics had a mean of 2.4 hospitalizations in the follow-up period, which represented a mean cost of US\$ 18,370.23. Those treated with typical antipsychotics had a mean of 3.8 admissions at a mean cost of US\$ 25,558.50. Patients who adhered to maintenance treatment had a mean of 2.2 admissions in the period, with a mean cost of US\$ 16,392.73. Those who did not adhere had 5.5 admissions at the cost of US\$ 37,645.03.

Table 4. Characteristics of outpatient treatment and costs (US\$) of admissions of patients followed at a public psychiatric hospital in Brasília/DF, 2012-2017, N= 625

Variables	n	Mean (SD)	Minimum	1 ^o Q	2 ^o Q	3 ^o Q	Maximum
Hospitalizations of patients using typical antipsychotics *	368	3.76 (4.25)	1.00	1.00	2.00	4.00	28.00
Cost of admissions for patients using typical antipsychotics ^a		25,558.50 (28,882.39)	6,790.99	6,790.99	13,581.99	27,163.98	190,147.85
Hospitalizations of patients using atypical antipsychotics *	150	2.42 (2.06)	1.00	1.00	2.00	3.00	13.00
Cost of admissions for patients using atypical antipsychotics ^b		18,370.23 (15,665.18)	7,591.00	7,591.00	15,182.01	22,773.01	98,683.03
Difference between hospitalization costs for patients using typical and atypical antipsychotics ^(a-b)	-	7,188.27 (13,217.20)	-800.01	-800.01	1,600.02	4,390.97	91,464.82
Hospitalizations of patients who did not adhere to treatment **	214	5.53 (5.20)	1.00	2.00	4.00	7.00	28.00
Cost of admissions of patients who did not adhere to treatment ^c		37,645.03 (35,397.02)	6,806.78	13,613.56	27,227.13	47,647.47	190,589.90
Hospitalizations of patients who adhered to treatment **	411	2.24 (2.26)	1.00	1.00	1.00	3.00	22.00
Cost of admissions of patients who adhered to treatment ^d		16,392.73 (16,544.74)	7,323.27	7,323.27	7,323.27	21,969.83	161,112.06
Difference between hospitalization costs for patients who adhered and did not adhere to treatment ^(c-d)	-	21,252.29 (18,852.28)	-516.49	6,290.29	19,903.85	25,677.65	29,477.85

* Patients on antipsychotic monotherapy ** Outpatient treatment SD= Standard Deviation Q= Quartile

DISCUSSION

Despite disputes regarding the persistent traditional outpatient model in mental health linked to psychiatric hospitals, which at first sight seems contradictory to the anti-asylum fight²⁷, this service allows for continued and specialized care for patients with severe mental disorders at the secondary level of care. The study reveals that the cost of this substitute service (US\$ 1,340.21) is much lower than the cost of treatment during hospitalization (US\$ 7,064.76), which requires even more attention from local managers.

In this study, the cost of human resources represented 80.8% of the total cost of inpatient treatment. In outpatient treatment, the personnel cost represented 75.0% of the total cost. Corroborating our findings are results found in a public psychiatric hospital in Nigeria (80.0%)⁸ and in a study in which the cost of the healthcare team represented 61.4% of the total outpatient direct cost in São Paulo²⁸. The greater relevance of costs with human resources for the maintenance of health services can be attributed to the health care process itself, which requires interactions and interventions by qualified professionals to ensure the quality of care²⁹.

The study found a mean daily cost per patient in hospital admission of US\$ 392.68, while the cost per outpatient care was US\$ 73.60. The cost of each service in the outpatient clinic represented 18.7% of the daily hospital stay cost. This percentage difference is more significant than that found (52.0%) in a prospective study that followed patients with severe mental disorders in the Czech Republic¹⁰.

Comparing with studies carried out in public psychiatric hospitals in the United States, the mean cost per outpatient care unit found, standardized in one visit, is lower than the mean cost of US\$ 207,00¹¹, and the same occurs with the mean daily cost of hospitalization of US\$ 850,00³⁰. The estimated mean direct cost for the treatment of severe mental disorders in the acute phase was US\$ 7,064.76 for a mean length of stay of 16.7 days. Despite the more extended hospital stay, this cost differs from that estimated in a study carried out in psychiatric hospitals in the United States that found a direct cost of US\$ 8,509.00 for 11.1 days of hospital stay for the treatment of schizophrenia and US\$ 7,593.00 for 9.4 days for bipolar disorder³⁰. The superiority of the estimated cost in this study is perceived when compared to the mean cost of a psychiatric hospitalization in Nigeria, which was US\$ 3,675.00 for 65.6 days⁸.

The mean length of hospital stay (16.7 days) may have positively influenced the total cost of treatment. The mean time was similar to that found in psychiatric hospitals in São Paulo (16.4 days)¹² and shorter than in European countries (17.9 in Italy, 33.4 in Poland, 37.0 in Germany, 46.2 in the United Kingdom, and 55.1 in Belgium)³¹. However, it is still higher than that registered in North American psychiatric hospitals (10 days)^{32,33}.

The study shows that patients who adhered to outpatient treatment and used atypical antipsychotics had fewer admissions and lower costs. This finding agrees with other studies that suggest that adherence to treatment and the use of atypical antipsychotics reduce hospitalization costs for patients with severe mental disorders^{25,26}.

Clinical factors related to mental disorders and the health system, individual patient behaviors, and the lack of social support influence the low adherence to outpatient treatment³⁴. Identifying the clinical and social profile of patients and the characteristics of community services are essential information for the improvement, implementation, and prioritization of strategic actions to be carried out by multidisciplinary teams to increase adherence to chronic treatment, reducing readmissions³⁵. The availability of programs for community treatment after the first psychotic episode, staffed with a specialized multidisciplinary team for monitoring the first years of the disease, reduces the use of hospital services³⁶. The use of long-acting injectable antipsychotics is another strategy used in recent years to ensure greater adherence to maintenance treatment, although studies disagree with this guarantee³⁷⁻³⁹.

Although there is no robust evidence on the superior efficacy over typical antipsychotics⁴⁰, patients undergoing maintenance treatment with atypical antipsychotics have better functionality and less extrapyramidal effects, such as tardive dyskinesia⁴¹, which may explain the better adherence and greater persistence in treating patients who use atypical antipsychotics^{42,43}. The higher mean cost in the hospitalization of patients who used typical antipsychotics in outpatient treatment (US\$ 25,558.50) than in the hospitalization of those who used atypical antipsychotics (US\$ 18,370.23), demonstrated in this study and also evidenced by

Barbosa et al. (2018)⁴⁴, may explain why atypical antipsychotics have been used as the first choice in the treatment of severe mental disorders^{45,46}.

Reducing the number of readmissions prevents severe mental disorders and reduces the cost of treating patients. Thus, public policies that promote the rational use of atypical antipsychotics in maintenance treatment and expand outpatient mental health services are required to prevent relapses and readmissions. The study is limited because it was carried out in only one hospital unit, which hinders the generalization of the results. The study also did not analyze the indirect and intangible costs and expenses with medications in outpatient treatment, hampering generalization of the results as indicators to measure the efficiency of treatments, besides underestimating the total cost of severe mental disorders. The interpretation of the results to guide public policies requires caution. However, as also shown by other authors, actions aimed at shortening the length of hospital stay, which increase the number of outpatient services and promote integrative interventions between the level of hospital care and community, can reduce the treatment costs in the acute phase. As there is a lack of mental health cost studies, the findings of this paper may be helpful for discussion and new studies on the offer of these services in society.

CONCLUSION

The study shows that the cost of hospitalization is much higher than the cost of outpatient care in treating patients with severe mental disorders. Thus, investing in actions that promote a reduced hospital stay and outpatient follow-up with the use of atypical antipsychotics, improving adherence to treatment can be essential to curbing the cost of treatment. The findings show that the process of deinstitutionalization of mental health is also a critical resource-saving strategy.

REFERENCES

1. The World Health Report 2001. Mental Health: New Understanding, New Hope. World Health Organization. https://www.who.int/whr/2001/en/whr01_djmessage_po.pdf. Accessed July 14, 2021.
2. Silva EN da, Silva MT, Pereira MG. Estudos de avaliação econômica em saúde: definição e aplicabilidade aos sistemas e serviços de saúde. *Epidemiol. Serv. Saúde [online]*. 2016;25(1):205-207. doi:10.5123/S1679-49742016000100023
3. Jin H, Mosweu I. The Societal Cost of Schizophrenia: A Systematic Review. *PharmacoEconomics*. 2016;35(1):25-42. doi:10.1007/S40273-016-0444-6
4. Knapp M, Wong G. Economics and mental health: the current scenario. *World Psychiatry*. 2020;19(1):3-14. doi:10.1002/WPS.20692
5. Holderness E, Miller N, Cawkwell P, et al. Analysis of risk factor domains in psychosis patient health records. *J Biomed Semantics*. 2019;10(1):19. doi:10.1186/S13326-019-0210-8
6. Lopez-Castroman J, Leiva-Murillo JM, Cegla-Schwartzman F, et al. Onset of schizophrenia diagnoses in a large clinical cohort. *Sci Rep*. 2019;9(1):9865. doi:10.1038/S41598-019-46109-8
7. Stensland M, Watson PR, Grazier KL. An Examination of Costs, Charges, and Payments for Inpatient Psychiatric Treatment in Community Hospitals. *Psychiatr Serv*. 2012;63(7):666-671. doi:10.1176/APPI.PS.201100402
8. Ezenduka C, Ichoku H, Ochonma O. Estimating the costs of psychiatric hospital services at a public health facility in Nigeria. *J Ment Health Policy Econ*. 2012;15(3):139-148.
9. Mayoral-van Son J, Juncal-Ruiz M, Ortiz-García de la Foz V, et al. Understanding the direct and indirect costs of a first episode of psychosis program: Insights from PAFIP of Cantabria, Spain, during the first year of intervention. *Early Interv Psychiatry*. 2019;13(5):1182-1190. doi:10.1111/eip.12752

10. Winkler P, Koeser L, Kondrátová L, et al. Cost-effectiveness of care for people with psychosis in the community and psychiatric hospitals in the Czech Republic: an economic analysis. *The Lancet Psychiatry*. 2018;5(12):1023-1031. doi:10.1016/S2215-0366(18)30388-2
11. Carmona R, Cook BL, Baca-García E, et al. Comparison of Mental Health Treatment Adequacy and Costs in Public Hospitals in Boston and Madrid. *J Behav Health Serv Res*. 2018;46(3):464-474. doi:10.1007/S11414-018-9596-9
12. Dias BM, Badagnan HF, Marchetti SP, Zanetti ACB. Gastos com internações psiquiátricas no estado de São Paulo: estudo ecológico descritivo, 2014 e 2019. *Epidemiol. Serv. Saúde [online]*. 2021;30(2):e2020907. doi:10.1590/S1679-49742021000200024
13. Bouchery EE, Siegwarth AW, Natzke B, et al. Implementing a Whole Health Model in a Community Mental Health Center: Impact on Service Utilization and Expenditures. *Psychiatr Serv*. 2018;69(10):1075-1080. doi:10.1176/appi.ps.201700450
14. Onocko-Campos RT, Amaral CEM, Saraceno B, de Oliveira BDC, Treichel CADS, Delgado PGG. Atuação dos Centros de Atenção Psicossocial em quatro centros urbanos no Brasil. Functioning of Psychosocial Care centers in four cities in Brazil. Actuación de los Centros de Atención Psicossocial en cuatro centros urbanos en Brasil. *Rev Panam Salud Publica*. 2018;42:e113. doi:10.26633/RPSP.2018.113
15. Campos RO, Santos DVD dos, Diaz AV, et al. Estudos de Saúde Mental publicados nos últimos 25 anos na Revista Ciência & Saúde Coletiva. Mental Health Studies published in the last 25 years in the Journal Ciência & Saúde Coletiva. *Ciênc. Saúde Colet*. 2020;25(12):4771-4790. doi:10.1590/1413-812320202512.27932020
16. Kunitoh N. From hospital to the community: the influence of deinstitutionalization on discharged long-stay psychiatric patients. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2013;67(6):384-396. doi:10.1111/PCN.12071
17. Volpe FM, Braga IP, da Silva EM. Community health services and risk of readmission in public psychiatric hospitals of Belo Horizonte, Brazil, 2005-2011. *Trends Psychiatry Psychother*. 2018;40(3):193-201. doi:10.1590/2237-6089-2017-0080
18. Sfetcu R, Musat S, Haaramo P, et al. Overview of post-discharge predictors for psychiatric re-hospitalisations: a systematic review of the literature. *BMC Psychiatry*. 2017;17(1):227. doi:10.1186/S12888-017-1386-Z
19. Pennington M, McCrone P. The Cost of Relapse in Schizophrenia. *PharmacoEconomics*. 2017;35(9):921-936. doi:10.1007/S40273-017-0515-3
20. Bandeira N, Onocko-Campos R. Itinerários terapêuticos de usuários que abandonaram o cuidado em Centros de Atenção Psicossocial (Caps-III). *Saúde debate*. 2021;45(128):91-104. doi:10.1590/0103-1104202112807
21. Tulloch AD, Fearon P, David AS. Length of stay of general psychiatric inpatients in the United States: systematic review. *Adm Policy Ment Health*. 2011;38(3):155-168. doi:10.1007/s10488-010-0310-3
22. Desmedt M, Verriest S, Hellings J, et al. Economic Impact of Integrated Care Models for Patients with Chronic Diseases: A Systematic Review. *Value Health*. 2016;19(6):892-902. doi:10.1016/J.JVAL.2016.05.001
23. Jiang Y, Ni W. Estimating the Impact of Adherence to and Persistence with Atypical Antipsychotic Therapy on Health Care Costs and Risk of Hospitalization. *Pharmacotherapy*. 2015;35(9):813-822. doi:10.1002/phar.1634
24. Mahabaleshwar R, Lin D, Fishman J, et al. The Impact of Once-Monthly Paliperidone Palmitate on Healthcare Utilization Among Patients With Schizophrenia Treated in an Integrated Healthcare System: A Retrospective Mirror-Image Study. *Adv Ther*. 2021;38(4):1958-1974. doi:10.1007/S12325-021-01626-9
25. Jin H, Tappenden P, MacCabe JH, Robinson S, McCrone P, Byford S. Cost and health impacts of adherence to the National Institute for Health and Care Excellence

schizophrenia guideline recommendations. *Br J Psychiatry*. 2021;218(4):224-229. doi:10.1192/BJP.2020.241

26. Broder MS, Greene M, Chang E, Hartry A, Yan T, Yermilov I. Atypical antipsychotic adherence is associated with lower inpatient utilization and cost in bipolar I disorder. *J Med Econ*. 2018;22(1):63-70. doi:10.1080/13696998.2018.1543188

27. Cardozo TB, Monteiro RA de P. Da psiquiatria tradicional à reforma psiquiátrica: o ambulatório de saúde mental como serviço de tratamento. *Rev. Psicol. Saúde*. 2020;12(2):31-44. doi:10.20435/PSSA.V0I0.768

28. Razzouk D. Estimating costs of residential services. In: Razzouk D, editor. *Mental Health Economics: The Costs and Benefits of Psychiatric Care*. Springer International Publishing. Published online August 26, 2017:253-265. doi:10.1007/978-3-319-55266-8_16

29. Araújo CEL, Gonçalves GQ, Machado JA. Os municípios brasileiros e os gastos próprios com saúde: algumas associações. Brazilian municipalities and their own expenditures on health: some associations. *Ciênc. saúde colet*. 2017;22(3): 953-963. doi:10.1590/1413-81232017223.15542016

30. Stensland M, Watson PR, Grazier KL. An examination of costs, charges, and payments for inpatient psychiatric treatment in community hospitals. *Psychiatr Serv*. 2012;63(7):666-671. doi:10.1176/appi.ps.201100402

31. Dimitri G, Giacco D, Bauer M, et al. Predictors of length of stay in psychiatric inpatient units: Does their effect vary across countries? *Eur Psychiatry*. 2018;48(1):6-12. doi:10.1016/J.EURPSY.2017.11.001

32. Watanabe-Galloway S, Zhang W. Analysis of U.S. trends in discharges from general hospitals for episodes of serious mental illness, 1995-2002. *Psychiatr Serv*. 2007;58(4):496-502. doi:10.1176/ps.2007.58.4.496

33. Lee S, Rothbard AB, Noll EL. Length of inpatient stay of persons with serious mental illness: effects of hospital and regional characteristics. *Psychiatr Serv*. 2012;63(9):889-895. doi:10.1176/appi.ps.201100412

34. Semahegn A, Torpey K, Manu A, Assefa N, Tesfaye G, Ankomah A. Psychotropic medication non-adherence and associated factors among adult patients with major psychiatric disorders: a protocol for a systematic review. *Syst Rev*. 2018;7(1):10. doi:10.1186/s13643-018-0676-y

35. Silva SN, Lima MG, Ruas CM. Uso de medicamentos nos Centros de Atenção Psicossocial: análise das prescrições e perfil dos usuários em diferentes modalidades do serviço. *Ciênc. saúde coletiva*. 2020;25(7):2871-2882. doi:10.1590/1413-81232020257.23102018

36. Randall J, Chateau D, Bolton JM, et al. Increasing medication adherence and income assistance access for first-episode psychosis patients. *PLoS One*. 2017;12(6):e0179089. doi:10.1371/journal.pone.0179089

37. Marcus SC, Zummo J, Pettit AR, Stoddard J, Doshi JA. Antipsychotic Adherence and Rehospitalization in Schizophrenia Patients Receiving Oral Versus Long-Acting Injectable Antipsychotics Following Hospital Discharge. *J Manag Care Spec Pharm*. 2015;21(9):754-768. doi:10.18553/jmcp.2015.21.9.754

38. Kisely S, Sawyer E, Robinson G, Siskind D. A systematic review and meta-analysis of the effect of depot antipsychotic frequency on compliance and outcome. *Schizophr Res*. 2015;166(1-3):178-186. doi:10.1016/j.schres.2015.04.028

39. Kishimoto T, Hagi K, Nitta M, et al. Effectiveness of Long-Acting Injectable vs. Oral Antipsychotics in Patients With Schizophrenia: A Meta-analysis of Prospective and Retrospective Cohort Studies. *Schizophr Bull*. 2018;44(3):603-619. doi:10.1093/schbul/sbx090

40. Chang, Chan H-Y. Treatment effectiveness of shifting from risperidone long-acting injectable to first-generation long-acting injectable antipsychotics in patients with

schizophrenia. *Taiwanese Journal of Psychiatry*. 2019;33(3):135. doi:10.4103/TPSY.TPSY_27_19

41. Almeida JL, Zuppo IF, Castel S, Reis EA, Oliveira HN, Ruas CM. Health-related quality of life in patients treated with atypical antipsychotics. *Braz. J. Psychiatr.* 2020;42(6):599-607. doi:10.1590/1516-4446-2019-0739

42. Ascher-Svanum H, Zhu B, Faries DE, Lacro JP, Dolder CR, Peng X. Adherence and persistence to typical and atypical antipsychotics in the naturalistic treatment of patients with schizophrenia. *Patient Prefer adherence*. 2008;2:67-77. doi:10.2147/PPA.S2940

43. Jiang Y, Ni W. Estimating the Impact of Adherence to and Persistence with Atypical Antipsychotic Therapy on Health Care Costs and Risk of Hospitalization. *Pharmacotherapy*. 2015;35(9):813-822. doi:10.1002/PHAR.1634

44. Barbosa WB, Costa JO, de Lemos LLP, et al. Costs in the Treatment of Schizophrenia in Adults Receiving Atypical Antipsychotics: An 11-Year Cohort in Brazil. *App/ Health Econ Health Policy*. 2018;16(5):697-709. doi:10.1007/s40258-018-0408-4

45. Keating D, McWilliams S, Boland F, et al. Prescribing pattern of antipsychotic medication for first-episode psychosis: a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2021;11(1):e040387. doi:10.1136/BMJOPEN-2020-040387

46. Roberts R, Neasham A, Lambrinudi C, Khan A. A thematic analysis assessing clinical decision-making in antipsychotic prescribing for schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2018 18:1. 2018;18(1):290. doi:10.1186/S12888-018-1872-Y



REVISTA REFERÊNCIA
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE
SETE LAGOAS - UNIFEMM
Sete Lagoas - MG - Brasil

DECLARAÇÃO

Declaramos para os devidos fins que o artigo intitulado "Outpatient and inpatient treatment costs for individuals with severe mental disorders" de autoria de Ronaldo Portela, Mariana Dias Lula, Giselle Vaz Costa, Sarah Nascimento Silva, Maria Laura Dias Alves e Silva, Helian Nunes de Oliveira & Cristina Mariano Ruas, protocolado na Revista Referência com o número 58, foi aprovado e será publicado on-line no n.º 3, 2021.

Sete Lagoas, 14 de Novembro de 2021.

Gracielle Teodora da Costa Pinto Coelho
Editora Chefe

ANEXO C – Artigo 2 sob revisão de periódico para publicação

BMC Psychiatry

Risk factors associated with readmissions of patients with severe mental disorders under treatment with antipsychotics

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	BPSY-D-20-01428R1
Full Title:	Risk factors associated with readmissions of patients with severe mental disorders under treatment with antipsychotics
Article Type:	Research article
Section/Category:	Social psychiatry, therapy and provision of mental health care
Funding Information:	
Abstract:	<p>Background: The increased likelihood of rehospitalization of patients with severe mental disorders may be associated with adherence to antipsychotics and other factors related to the characteristics of maintenance treatment. The aim of this study was to assess the risk of readmission in patients with severe mental disorders, compare it between patients using different types of antipsychotics and determine risk factors for psychiatric readmission.</p> <p>Methods : Medical records of a non-concurrent cohort of 625 patients with severe mental disorders (such as psychoses and severe mood disorders) who were first discharged from January to December 2012 (entry into the cohort), with longitudinal follow-up until December 2017 constitute the sample. Descriptive statistical analysis of characteristics of study sample was performed. The risk factors for readmission were assessed using Cox regression.</p> <p>Results : Males represented 51.5% of the cohort, and 75.6% of the patients had no partner. Most patients (89.9%) lived with relatives, and 64.7% did not complete elementary school. Only 17.1% used more than one antipsychotic, 34.2% did not adhere to the treatment, and 13.9% discontinued the medication due to unavailability in public pharmacies. There was a need to change the antipsychotic due to the lack of therapeutic response (11.2% of the patients) and adverse reactions to the antipsychotic (5.3% of the patients). Cox regression showed that the risk of readmission was increased by 25.0% (RR, 1.25; 95% CI, 1.03-1.52) when used typical antipsychotics, compared to those who used atypical ones, and by 92.0% (RR, 1.92; 95% CI, 1.63-2.27) when patients did not adhere to maintenance treatment compared to those who adhered.</p> <p>Conclusion : Use of atypical antipsychotics and adherence to treatment were associated with a lower risk of psychiatric readmissions..</p>
Corresponding Author:	Ronaldo Portela, MSc UFMG: Universidade Federal de Minas Gerais BELO HORIZONTE, MINAS GERAIS BRAZIL
Corresponding Author E-Mail:	ronaldoportela@far.dout.ufmg.br;portelabh@terra.com.br
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	UFMG: Universidade Federal de Minas Gerais
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Ronaldo Portela, MSc
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Ronaldo Portela, MSc Milton L. Wainberg, PhD Saulo Castel, PhD Helian Nunes de Oliveira, PhD Cristina Mariano Ruas, PhD

BACKGROUND

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Severe mental disorder, unlike common mental disorders, is defined by the National Institute of Mental Health (NIMH) as a mental, behavioral or emotional disorder that results in severe functional impairment, which substantially interferes with or limits one or more life activities [1]. These are diseases comprising the psychoses (mainly schizophrenia and bipolar affective disorder) and severe mood disorders which are characterized by long-term treatment, lasting two years or more and profound disability both in social and occupational performance and daily activities if left untreated [2-6].

As there are no specific biomarkers capable of diagnosing or characterizing the severity of mental disorders, psychiatric disorder epiphenomena should be assessed to determine their severity using severity criteria established by the World Health Organization (WHO) through the International Classification of Diseases (ICD-10), maintained in the 11th edition (ICD-11) scheduled to enter into force in January 2022, or by the American Psychiatric Association through the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)[7-10].

According to WHO, based on analysis by the Global Burden of Disease Study 2017, among severe mental disorders worldwide, bipolar affective disorder and schizophrenia affect 45 million people and 20 million, respectively [7, 11]. In 2017, NIMH reported there were 11.2 million adults over 18 in the United States with a severe mental disorder which represented 4.5% of all adults in the United States – 5.7% among females and 3.3% among males [1, 7]. There are not representative studies yet of the prevalence rates of individuals with severe mental disorders in Brazil. But in 2005, according to the ministry of health, there were approximately 5 million, about 3% of all adults, requiring continuous mental health care due to severe mental disorders such as psychosis, severe mood disorders [12, 13].

Antipsychotics are used to treat patients with severe mental disorders to reduce the frequency and severity of psychotic outbreaks that lead to the need for readmissions, and other symptoms, thus improving functional capacity and quality of life, and psychosocial interventions are complementary to pharmacological treatment [14, 15]. Antipsychotics are classified into two major groups: typical and atypical. Their adverse reaction profiles that can be severe, including extrapyramidal symptoms (dystonia, akathisia and parkinsonism, which occur more acutely, as well as more chronic manifestations of tardive akathisia and tardive dyskinesia) and metabolic changes (weight gain and type 2 diabetes), for typical antipsychotics and that can occur with the use of atypical antipsychotics, respectively [16]. Despite

1 mostly similar efficacy to typical antipsychotics [17-20], where available, atypical antipsychotics have
 2 been elected as the first choice in treating severe mental disorders [4, 21].

3
 4 Psychiatric readmission is related to multiple factors, which transcend the mental disorder's
 5 severity. Antipsychotic pharmacotherapy should be evaluated, mainly under the tolerability spectrum, as a
 6 potential factor associated with the risk of readmissions [22]. Rehospitalization may also be associated
 7 with patients' social determinants of health, access to quality outpatient care and medication, and
 8 adherence to treatment [23-25].
 9
 10
 11
 12
 13
 14
 15

16 **AIMS AND OBJECTIVES**

17
 18
 19
 20 This study aimed to evaluate how adherence to antipsychotics and other risk factors are associated
 21 with readmissions in a cohort of patients diagnosed with a severe mental disorder followed for 6 years.
 22
 23
 24

25 **METHODS**

26 **Study design**

27
 28
 29
 30
 31
 32
 33
 34 Non-concurrent cohort study with 625 patients with severe mental disorders (psychoses and severe
 35 mood disorders) who were discharged from January to December 2012 (entry into the cohort), with
 36 longitudinal follow-up until December 2017 in a psychiatric hospital in the public health network of
 37 Brasília, Federal District, Brazil.
 38
 39
 40
 41
 42
 43

44 **Population and sampling**

45
 46
 47
 48 During the cohort entry period (January 1 to December 31, 2012), 1,273 patients with severe
 49 mental disorders had a first discharge record from the follow-up period.
 50
 51

52 For sample selection, the numbers of the electronic medical records were randomized by the
 53 Microsoft Excel® program using the Sort Range Randomly tool, in order to allow all patients to have the
 54 opportunity to be selected for the study. The proportion of 60% readmission was considered to calculate
 55 the sample size, which is the mean readmission rate described in the literature [26, 27], and the
 56
 57
 58
 59
 60
 61
 62
 63
 64
 65

methodology for estimating proportions for finite populations [28] was used. The sample calculation function of the R® software was used for this purpose.

The study included patients with a severe mental disorder, identified through the ICD of the last diagnosis, who were first discharged from January 1 to December 31, 2012, and continued to be followed up until December 31, 2017.

Patients who continued maintenance treatment (out-of-hospital) in outpatient services in other states in the country and those without any data or records in electronic medical records were excluded from the study.

A total of 625 individuals were selected for the study of the patients who received their first hospital discharge from January 1 to December 31, 2012, and who continued to be followed up by the hospital outpatient clinic.

Statistical analysis

Descriptive statistical analyses and absolute and relative frequencies were adopted to evaluate the sociodemographic and clinical characteristics and the monotherapy used in the maintenance treatment.

Univariate and multivariate Cox regressions were performed to test the associations between readmissions during the study period and the variables related to patients who used antipsychotic monotherapy until the end of the observation. In regressions, the initial time was the date of discharge from the first hospitalization, and the failure time was the number of days between new hospitalizations. Cox regression was selected because the event is used as a response variable, which in this case is readmission or not, and also the time of failure, which in a logistic regression would enter the model as an explanatory variable.

A stepwise method for selecting the variables was implemented. This method is defined as a mix of backward and forward [29] methods. For the multivariate analysis, variables with a p-value of less than 0.25 were selected from the univariate analysis using the forward method [29].

The backward method was applied for the multivariate analysis. This method consists of removing, one at a time, the variable with the highest p-value, repeating the procedure until only significant variables are left in the model [29]. A level of significance of 5% was adopted, and variables

with a p-value slightly above that value were also accepted, which were considered marginally significant.

The Cox model's assumption of proportional risks was verified using the risk proportionality test [30], considering a significance level of 5%. The Relative Risk (RR) was used as a measure of effect based on the reason for readmission. R® version 3.6.1 (R Foundation for Statistical Computing) was the software used in the analysis.

Ethical considerations

The study was approved by the Research Ethics Committee (COEP) of the Health Sciences Teaching and Research Foundation of the State Health Department of the Federal District (FEPECS-SESDF) under Opinion N° 2,138,356.

As it is a study based on records in medical records, collected without the patients' nominal identification, the need for the consent form was dispensed with.

RESULTS

Approximately 51.5% of the 625 patients were male, and 75.6% had no partner. Most (89.9%) lived with relatives, and 64.7% did not complete elementary school. Most never worked (36.8%) or were unemployed (35.1%) and 8.5% left work because of a severe mental disorder. The rate of lifetime suicide attempts among the 625 patients was 11.0%. Of the patients who used licit substances (514; 82.2% of the sample), 50.8% used tobacco 39.9% alcohol, with 29.2% of them using both substances, while that the patients who used illicit substances (364; 58.2% of the sample), 28.8% used marijuana, 27.8% used cocaine and 19.2% used both (Table 1).

Table 1 - Sociodemographic and clinical profile of patients, Brasília Brazil, followed from 2012 to 2017

Characteristic	Patients, No. (%)
All patients (N = 625)	
Gender	
Male	322 (51.5)
Female	303 (48.5)
Marital status (n = 528)	
No partner	399 (75.6)
With partner	129 (24.4)
Housing circumstances (n = 576)	
Lives with Family members	518 (89.9)
Lives alone	19 (3.2)
Lives in a public hostel	17 (3.0)
Homeless	17 (3.0)
Others type	5 (0.9)
Education (n = 495)	
Illiterate	320 (64.7)
Elementary	71 (14.3)
High school	91 (18.4)
Higher education	13 (2.6)
Ocupação (n = 402)	
Never worked	148 (36.8)
Unemployed	141 (35.1)
Employee/Regular activity	68 (16.9)
Retired due to disease	34 (8.5)
Retired for working time	11 (2.7)
Suicide attempt	
Yes	69 (11.0)
No	556 (89.0)
Licit substances users (n = 514)	
None	198 (38.5)
Tobacco only	111 (21.6)
Alcohol only	55 (10.7)
Both	150 (29.2)
Illicit substances users (n = 364)	
None	228 (62.6)
Cannabis only	35 (9.6)
Cocaine only	31 (8.6)
Both	70 (19.2)

Most patients (82.9%) only took one antipsychotic in their maintenance treatment. According to medical records, 34.2% did not adhere to the treatment, and 13.9% discontinued the medication due to stock shortage in public pharmacies. The antipsychotic was changed in 11.2% of patients due to a lack of therapeutic response, and in 5.3% of patients due to the adverse reactions to the antipsychotic used (Table 2).

Table 2 - Characteristics of maintenance treatment for patients, Brasilia Brazil, followed from 2012 to 2017

Characteristic	Patients, No. (%) (N = 625)
Antipsychotic monotherapy	
Yes	518 (82.9)
No	107 (17.1)
Adherence to treatment	
Yes	411 (65.8)
No	214 (34.2)
Treatment interruption due to lack of medication in public pharmacies	
No	538 (86.1)
Yes	87 (13.9)
Replacement of antipsychotic due to lack of therapeutic response	
No	555 (88.8)
Yes	70 (11.2)
Change of antipsychotic due to ADR ^a	
No	592 (94.7)
Yes	33 (5.3)

^aAdverse Drug Reactions

For patients using monotherapy, the typical antipsychotic group was the most used (71.0%), and haloperidol (62.3%) was the most prescribed (Table 3).

Table 3 - Antipsychotic monotherapy used in the maintenance treatment of patients, Brasilia Brazil, followed up in the period 2012-2017

Antipsychotics	Frequency, No. (%) (N = 518)
Antipsychotic used	
Haloperidol	323 (62.3)
Risperidone	72 (13.9)
Quetiapine	31 (6.0)
Chlorpromazine	30 (5.8)
Olanzapine	19 (3.7)
Aripiprazole	15 (2.9)
Clozapine	13 (2.5)
Levomepromazine	11 (2.1)
Thioridazine	4 (0.8)
Antipsychotic group used	
Typical	368 (71.0)
Atypical	150 (29.0)

Table 4 (page 20 and 21) shows the results of the univariate analysis. Smoking, drinking, using cannabis or cocaine were statistically related to an increased risk of readmission, as well as poor adherence to the treatment, interrupted treatment due to lack of medication in public pharmacies, and treatment using typical antipsychotic. There was a statistically significant influence of substance use on

1 readmission. Non-smokers and non-alcohol users showed a 30.0% reduction in readmission risk (RR,
 2 0.70; 95% CI, 0.58-0.85) compared to smokers or alcohol users. Those who did not use marijuana or
 3 cocaine showed a 28.0% reduction in the risk of readmission (RR, 0.72; 95% CI, 0.54-0.97) when
 4 compared to those who did.
 5
 6

7 Individuals who did not adhere to treatment had a 100.3% increase in readmission risk (RR, 2.03;
 8 95% CI, 1.79-2.39). Those who did not interrupt the treatment due to lack of medication in the public
 9 health system had a reduced risk of 27.0% (RR, 0.73; 95% CI, 0.58-0.92) compared to individuals who
 10 interrupted for this reason. The risk of readmission of those who used typical antipsychotics increased by
 11 37.0% (RR, 1.37; 95% CI, 1.16-1.69) compared to patients who used atypical antipsychotics. When
 12 considering drugs individually, haloperidol's use increased the risk of readmission by 22.0% (RR, 1.22;
 13 95% CI, 1.03-1.44). On the other hand, the use of risperidone reduced the risk of readmission by 25.0%
 14 (RR, 0.75; 95% CI, 0.58-0.96).
 15
 16
 17
 18
 19
 20
 21
 22
 23

24 Cox's multivariate regression model was adjusted from the variables selected in the univariate
 25 analysis. The initial model was composed of the variables that presented, according to the forward
 26 method, a p-value of less than 0.250: gender; smoking/alcoholism; use of illicit substances; suicide
 27 attempt; adherence to treatment; treatment interruption due to lack of medication in public pharmacies;
 28 and group of antipsychotics in use.
 29
 30
 31
 32
 33

34 There was no evidence of the Cox model's adequacy using the variable Antipsychotics in use, thus
 35 opting for the model with the variable Group of antipsychotics composed of the group of typical
 36 antipsychotics and the group of atypical antipsychotics.
 37
 38
 39

40 After adjustment in the multivariate analysis, poor adherence to treatment and the group of typical
 41 antipsychotics remained in the model, whose adjusted relative risk values are shown in table 5.
 42
 43
 44
 45
 46

47 Table 5 - Final Cox Multivariate Regression Model for readmission of patients in a psychiatric hospital,
 48 Brasília, Brazil, followed from 2012 to 2017

Factor	β	RR adjusted (95% CI)	P value
No adherence to treatment	0.68	1.92 (1.63 - 2.27)	<0.001
Typical antipsychotic group	0.23	1.25 (1.03 - 1.52)	0.023

49 β - Regression coefficient
 50 RR - Relative Risk
 51 95% CI - 95% Confidence Interval
 52
 53
 54
 55
 56
 57
 58
 59
 60
 61
 62
 63
 64
 65

1 By controlling the other variables, the risk of readmission increased by 25.0% (RR, 1.25; 95% CI,
 2 1.03-1.52) when using a typical antipsychotic, compared to those who used an atypical one; individuals
 3 who did not adhere to the treatment showed a 92.0% increase (RR, 1.92; 95% CI, 1.63-2.27) in the risk of
 4 readmission compared to those who adhered.
 5
 6
 7
 8
 9

10 DISCUSSION

11
 12
 13 The study shows that the most patients (82.9%) used antipsychotic monotherapy and preferably
 14 typical antipsychotics (71.0%), with haloperidol as the most prescribed (62.3%) for maintenance
 15 treatment. As evidenced in the study, the preference for treatment with a single antipsychotic is following
 16 guidelines that globally endorse the routine practice of antipsychotic monotherapy [31]. However,
 17 antipsychotic polytherapy has increased in recent years, despite being more expensive and with little
 18 evidence of its efficacy and safety [32]. Studies show the expanded use of antipsychotic polytherapy in
 19 several countries, such as Japan (90%), the United States (58%), East Asian countries (45%), Austria
 20 (47%), and 20% in Italy [33].
 21
 22
 23
 24
 25
 26
 27
 28
 29

30 Contrary to studies that show a tendency to decrease the prescription of typical antipsychotics and
 31 an increase in the prescription of atypical antipsychotics, due to their lower extrapyramidal effects and
 32 greater efficiency [4, 21, 34], this study shows a preference for the use of typical antipsychotics in the
 33 treatment of the studied population.
 34
 35
 36
 37

38 The reasons for discontinuing pharmacological treatment reported in the medical records were
 39 evaluated in the study. The prevalent reason for reported interruption was non-adherence to treatment
 40 (34.2%), and the rate of non-adherence is close to that shown in other studies ranging from 30 to 40%
 41 [35-38].
 42
 43
 44
 45
 46

47 The results found differ from the meta-analysis of 46 studies published until December 2017 that
 48 evidenced non-adherence to pharmacotherapy for schizophrenia (56%) and bipolar disorder (44%).
 49 Another evidence of this meta-analysis was that, besides the patient's lack of social or family support,
 50 clinical factors and the treatment itself, and factors related to the health system and services influence
 51 non-adherence to treatment [39].
 52
 53
 54
 55
 56

57 Poor adherence to treatment increases the risk of relapses and, consequently, the risk of
 58 rehospitalization of patients with psychotic disorders [40-42], generating a high economic cost for health
 59
 60
 61
 62
 63
 64
 65

1 services [43, 44]. Strategies that include pharmacological treatment and psychosocial interventions,
 2 education, and family and social support have effectively increased patient adherence to treatment [45,
 3 46].
 4

5
 6 The availability of community treatment programs after the first psychotic episode, consisting of a
 7 specialized multidisciplinary team for monitoring in the first years of the disease, also reduces the use of
 8 hospital services [47]. The use of long-acting injectable antipsychotics is another strategy used in recent
 9 years to ensure greater adherence to maintenance treatment. However, studies are inconsistent with this
 10 alleged assurance [48-56].
 11

12
 13 Drug-related factors that can also lead to an interruption in the severe mental disorders treatment
 14 and contribute to non-adherence were shown in this study. The interruption due to the lack of availability
 15 of antipsychotics in public pharmacies was reported in 13.9% of the patients' medical records, medication
 16 change due to the lack of therapeutic response was found in 11.2%, and medication change due to adverse
 17 reactions was evidenced in 5.3%.
 18

19
 20 The shortage of antipsychotics in public pharmacies compromises the treatment of patients with
 21 greater social vulnerability. North American studies have shown that the financial cost of antipsychotics
 22 for people with psychosis and their family core must be considered a factor associated with non-
 23 adherence to treatment. These studies have shown that the greater the patient's co-participation of costs,
 24 the greater the rate of non-adherence to treatment [57, 58].
 25

26
 27 The universal health coverage system, namely, the Brazilian Unified Health System (SUS), is of
 28 highly relevant in guaranteeing free treatment for patients with severe mental disorders. However, the
 29 lack of a continuous supply of antipsychotics in public pharmacies that are part of the system can
 30 contribute to interrupting the treatment of the patients in situations of greater social vulnerability.
 31

32
 33 Changing the antipsychotic in use is one of the pharmacological strategies used to improve
 34 adherence when there is a lack of therapeutic response and the appearance of adverse reactions during
 35 treatment. The replacement of one antipsychotic for another requires careful clinical evaluation because
 36 new adverse reactions may arise with this intervention, and the disorder may deteriorate due to
 37 withdrawal syndromes and loss of effectiveness [59, 60].
 38

39
 40 Our study found that the risk of readmission was increased by 25.0% for patients treated with
 41 typical antipsychotics, and by 92.0% for those who did not adhere to maintenance treatment. The results
 42
 43
 44
 45
 46
 47
 48
 49
 50
 51
 52
 53
 54
 55
 56
 57
 58
 59
 60
 61
 62
 63
 64
 65

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

diverge from previous studies showing no difference in the rate and risk of readmission [61, 62] and in the time between readmissions between patients treated with typical and atypical antipsychotics [63].

The main limitation of the study is that 82.9% of the sample used antipsychotic monotherapy and 71.0% used a typical antipsychotic. As this study is not a randomized controlled clinical trial, it is possible that the difference in the risk of readmission between patients treated with typical antipsychotics and those treated with atypicals is due to the fact that the majority used typical antipsychotics in maintenance treatment.

The lack of standardization of recording attendance and developments in medical records, even in electronic format, also ends up being a limiting factor of the study. The absence of records of important sociodemographic and clinical data may increase information bias in this type of epidemiological study.

CONCLUSION

Although typical antipsychotics are preferentially prescribed, statistical analyses indicate greater effectiveness of atypical antipsychotics in the treatment of maintenance of patients with severe mental disorders. These findings are relevant to assist in decision-making during clinical practice and should be considered in the formulation of public mental health policies.

AVAILABILITY OF DATA AND MATERIALS

Specific data sets used and or analysed during the current study are available from the corresponding author on request.

ABBREVIATIONS

NIMH - National Institute of Mental Health

WHO – World Health Organization

ICD - International Classification of Diseases

DSM - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

RR - Relative Risk

COEP - Research Ethics Committee

FEPECS-SESDF - Research Foundation of the State Health Department of the Federal District

SUS - Unified Health System

ADR - Adverse Drug Reactions

DECLARATIONS

Ethics approval Research and Consent to participate

This study is approved by the Ethics Committee of the Health Sciences Teaching and Research Foundation of State Health Department of the Federal District/FEPECS-SESDF under Opinion N° 2,138,356. As it is a study based on records in medical records, collected without the patients' nominal identification, the need for the consent form was dispensed with.

Consent for publication Not applicable

Availability of data and material

Specific data sets used and or analysed during the current study are available from the corresponding author on request.

Competing interests The authors declare that they have no competing interests.

Funding Not applicable

Authors' contributions The study was designed by RP, CMR and HNO. The manuscript was written by RP. CMR, HNO, MLW and SC provided feedback on the drafts. And all authors reviewed and approved the final version of the paper.

Acknowledgments

We would like to thank the clinical pharmacists of the psychiatric hospital , in particular Geórgia Câmara Coutinho and José Ribamar de Andrade Júnior, for sharing their clinical knowledge and experience and helping us to compile information from patients' medical records to build the database.

REFERENCES

- 1
2
3
4 1. National Institute of Mental Health (2019) Mental Illness.
5
6 <https://www.nimh.nih.gov/health/statistics/mental-illness.shtml>. Accessed 2 September 2020
7
- 8 2. Nuernberg GL, Baeza FL, Fleck MP, Rocha NS (2016) Outcomes of inpatients with severe
9
10 mental illness: a naturalistic descriptive study. *Brazilian Journal of Psychiatry* 38:141-147.
11
12 <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2014-1643>
13
- 14 3. Parabiaghi A, Bonetto C, Ruggeri M, Lasalvia A, Leese M (2006) Severe and persistent mental
15
16 illness: a useful definition for prioritizing community-based mental health service interventions.
17
18 *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 41:457-463. [https://doi.org/10.1007/s00127-006-](https://doi.org/10.1007/s00127-006-0048-0)
19
20 0048-0
21
- 22 4. Jones PB, Barnes TR, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst KP, Murray RM, Markwick A,
23
24 Lewis SW (2006) Randomized Controlled Trial of the Effect on Quality of Life of Second- vs
25
26 First-Generation Antipsychotic Drugs in Schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic
27
28 Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). *Archives of General Psychiatry* 63:1079-1087.
29
30 <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.10.1079>
31
- 32 5. Tandon R (2014) Schizophrenia and Other Psychotic Disorders in Diagnostic and Statistical
33
34 Manual of Mental Disorders (DSM)-5: Clinical Implications of Revisions from DSM-IV. *Indian*
35
36 *Journal of Psychological Medicine* 36:223-225. <https://doi.org/10.4103/0253-7176.135365>
37
- 38 6. Malmgren H, Radovic S, Thorén H, Haglund B (2010) A philosophical view on concepts in
39
40 psychiatry. *International Journal of Law and Psychiatry* 33:66-72.
41
42 <https://doi.org/10.1016/j.ijlp.2009.12.006>
43
- 44 7. World Health Organization (2019) Mental disorders. [https://www.who.int/news-room/fact-](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders)
45
46 [sheets/detail/mental-disorders](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders). Accessed 2 September 2020
47
- 48 8. American Psychiatric Association (2013) Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic Disorders.
49
50 In: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edn.* American Psychiatric
51
52 Association, Arlington. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596.dsm02>
53
- 54 9. Ruggeri M, Leese M, Thornicroft G, Bisoffi G, Tansella M (2000) Definition and prevalence of
55
56 severe and persistent mental illness. *British Journal of Psychiatry* 177:149-155.
57
58 <https://doi.org/10.1192/bjp.177.2.149>
59
60
61
62
63
64
65

10. Zimmerman M, Morgan TA, Stanton K (2018) The severity of psychiatric disorders. *World Psychiatry* 17:258-275. <https://doi.org/10.1002/wps.20569>
11. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators (2018) Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet* 392:1789-1858. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7)
12. Ministry of Health of Brazil (2005) Reforma Psiquiátrica e política de saúde mental no Brasil. Document presented at: Conferência Regional de Reforma dos Serviços de Saúde Mental: 15 anos depois de Caracas. http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/Relatorio15_anos_Caracas.pdf. Accessed 8 October 2020.
13. Santos ÉG, Siqueira MM (2010) Prevalência dos transtornos mentais na população adulta brasileira: uma revisão sistemática de 1997 a 2009. Prevalence of mental disorders in the Brazilian adult population: a systematic review from 1997 to 2009. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria* 59:238-246. <https://doi.org/10.1590/S0047-20852010000300011>
14. Tandon R (2011) Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia: An Overview. *Journal of Clinical Psychiatry* 72:4-8. <https://doi.org/10.4088/JCP.10075su1.01>
15. Bruijnzeel D, Suryadevara U, Tandon R (2014) Antipsychotic treatment of schizophrenia: An update. *Asian Journal of Psychiatry* 11:3-7. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2014.08.002>
16. Steeds H, Carhart-Harris RL, Stone JM (2015) Drug models of schizophrenia. *Therapeutic advances in psychopharmacology* 5:43-58. <https://doi.org/10.1177/2045125314557797>
17. Burns T (2007) Hospitalisation as an outcome measure in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 191:s37-s41. <https://doi.org/10.1192/bjp.191.50.s37>
18. Miyamoto S, Miyake N, Jarskog LF, Fleischhacker WW, Lieberman JA (2012) Pharmacological treatment of schizophrenia: A critical review of the pharmacology and clinical effects of current and future therapeutic agents. *Molecular Psychiatry* 17:1206-1227. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.47>
19. Zhu Y, Krause M, Huhn M, Rothe P, Schneider-Thoma J, Chaimani A, Li C, Davis JM, Leucht S (2017) Antipsychotic drugs for the acute treatment of patients with a first episode of schizophrenia: a systematic review with pairwise and network meta-analyses. *The Lancet*

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
- Psychiatry 4:694-705. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30270-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30270-5)
20. Correll CU, Kane JM (2020) Ranking Antipsychotics for Efficacy and Safety in Schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 77:225-226. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.3377>
21. Tandon R, Belmaker RH, Gattaz WF, Lopez-Ibor JJ Jr, Okasha A, Singh B, Stein DJ, Olie JP, Fleischhacker WW, Moeller HJ; Section of Pharmacopsychiatry, World Psychiatric Association (2008) World Psychiatric Association Pharmacopsychiatry Section statement on comparative effectiveness of antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Schizophrenia Research* 100:20-38. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.11.033>
22. Shameer K, Perez-Rodriguez MM, Bachar R, Li L, Johnson A, Johnson KW, Glicksberg BS, Smith MR, Readhead B, Scarpa J, Jebakaran J, Kovatch P, Lim S, Goodman W, Reich DL, Kasarskis A, Tatonetti NP, Dudley JT (2018) Pharmacological risk factors associated with hospital readmission rates in a psychiatric cohort identified using prescriptome data mining. *BMC Medical Informatics and Decision Making* 18:79. <https://doi.org/10.1186/s12911-018-0653-3>
23. Silva NC, Bassani DG, Palazzo LS (2009) A Case-Control Study of Factors Associated With Multiple Psychiatric Readmissions. *Psychiatric Services* 60:786-791. <https://doi.org/10.1176/ps.2009.60.6.786>
24. Barros REM, Marques JMA, Carlotti IP, Zuardi AW, Del-Ben CM (2010) Short admission in an emergency psychiatry unit can prevent prolonged lengths of stay in a psychiatric institution. *Brazilian Journal of Psychiatry* 32:145-151. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462009005000014>
25. Loch AA (2012) Stigma and higher rates of psychiatric re-hospitalization: São Paulo public mental health system. *Brazilian Journal of Psychiatry* 34:185-192. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462012000200011>
26. Lin CH, Chen FC, Chan HY, Hsu CC (2019) Time to Rehospitalization in Patients With Schizophrenia Receiving Long-Acting Injectable Antipsychotics or Oral Antipsychotics. *The international journal of neuropsychopharmacology* 22:541-547. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyz035>
27. Abdel-Baki A, Thibault D, Medrano S, Stip E, Ladouceur M, Tahir R, Potvin S (2020) Long-acting antipsychotic medication as first-line treatment of first-episode psychosis with comorbid substance use disorder. *Early Intervention in Psychiatry* 14:69-79. <https://doi.org/10.1111/eip.12826>

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
28. Lwanga SK, Lemeshow S, World Health Organization (1991) Sample size determination in health studies: a practical manual. World Health Organization.
<https://apps.who.int/iris/handle/10665/40062>
 29. Lozano M, Manyes L, Peiró J, Ifimi A, Ramada JM (2018) Strategic procedure in three stages for the selection of variables to obtain balanced results in public health research. Reports in Public Health 34: e00174017. <https://doi.org/10.1590/0102-311x00174017>
 30. Dempsey W, McCullagh P (2018) Survival models and health sequences. Lifetime Data Analysis 24:550-584. <https://doi.org/10.1007/s10985-018-9424-9>
 31. McMillan SS, Jacobs S, Wilson L, Theodoros T, Robinson G, Anderson C, Mihala G, Wheeler AJ (2017) Antipsychotic prescribing for vulnerable populations: a clinical audit at an acute Australian mental health unit at two-time points. BMC Psychiatry 17:139.
<https://doi.org/10.1186/s12888-017-1295-1>
 32. Galling B, Roldán A, Hagi K, Rietschel L, Walyzada F, Zheng W, Cao XL, Xiang YT, Zink M, Kane JM, Nielsen J, Leucht S, Correll CU (2017) Antipsychotic augmentation vs. monotherapy in schizophrenia: systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. World Psychiatry 16:77-89. <https://doi.org/10.1002/wps.20387>
 33. Contreras EL, Álvarez JLF (2011) Monoterapia versus Politerapia en el tratamiento de la Psicosis: ¿Con qué nos quedamos?. Mono-therapy versus Multi-therapy in the treatment of Psychosis: Which one?. Revista Clínica de Medicina de Familia 4:140-145.
http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2011000200009.
 34. Shulman M, Miller A, Misher J, Tentler A (2014) Managing cardiovascular disease risk in patients treated with antipsychotics: a multidisciplinary approach. Journal of Multidisciplinary Healthcare 7:489-501. <https://doi.org/10.2147/JMDH.S49817>
 35. Valenstein M, Blow FC, Copeland LA, McCarthy JF, Zeber JE, Gillon L, Bingham CR, Stavenger T (2004) Poor Antipsychotic Adherence Among Patients With Schizophrenia: Medication and Patient Factors. Schizophrenia Bulletin 30:255-264.
<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a007076>
 36. Gilmer TP, Dolder CR, Lacro JP, Folsom DP, Lindamer L, Garcia P, Jeste DV (2004) Adherence to Treatment With Antipsychotic Medication and Health Care Costs among Medicaid Beneficiaries with Schizophrenia. American Journal of Psychiatry 161:692-699.

<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.4.692>

- 1
2 37. Dassa D, Boyer L, Benoit M, Bourcet S, Raymondet P, Bottai T (2010) Factors associated with
3 medication non-adherence in patients suffering from schizophrenia: a cross-sectional study in a
4 universal coverage health-care system. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 44:921-
5 928. <https://doi.org/10.3109/00048674.2010.493503>
6
7
8
- 9
10 38. Zago AC, Tomasi E, Demori CC (2015) Adesão ao tratamento medicamentoso dos usuários de
11 centros de atenção psicossocial com transtornos de humor e esquizofrenia. Adherence to drug
12 treatment regarding the users of psychosocial attention centers with mood disorders and
13 schizophrenia. *SMAD Revista Eletrônica Saúde Mental Álcool E Drogas (Edição Em Português)*
14 11:224-233. <https://doi.org/10.11606/issn.1806-6976.v11i4p224-233>
15
16
17
18
19
- 20 39. Semahegn A, Torpey K, Manu A, Assefa N, Tesfaye G, Ankomah A (2020) Psychotropic
21 medication non-adherence and its associated factors among patients with major psychiatric
22 disorders: a systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews* 9:17.
23
24
25
26
27
28
29
- 30 40. Morken G, Widen JH, Grawe RW (2008) Non-adherence to antipsychotic medication, relapse and
31 rehospitalisation in recent-onset schizophrenia. *BMC Psychiatry* 8:32.
32
33
34
35
- 36 41. Bodén R, Brandt L, Kieler H, Andersen M, Reutfors J (2011) Early non-adherence to medication
37 and other risk factors for rehospitalization in schizophrenia and schizoaffective disorder.
38 *Schizophrenia Research* 133:36-41. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.08.024>
39
40
41
- 42 42. Andrews CE, Baker K, Howell CJ, Cuerdo A, Roberts JA, Chaudhary A, Lechich S, Nucifora
43 LG, Vaidya D, Mojtabai R, Margolis RL, Sawa A, Nucifora FC Jr (2017) Risk of Hospitalization
44 Due to Medication Nonadherence Identified Through EMRs of Patients With Psychosis.
45 *Psychiatric Services* 68:847-850. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.201600334>
46
47
- 48 43. Dilla T, Ciudad A, Alvarez M (2013) Systematic review of the economic aspects of nonadherence
49 to antipsychotic medication in patients with schizophrenia. *Patient Preference and Adherence*
50 7:275-284. <https://doi.org/10.2147/PPA.S41609>
51
52
53
- 54 44. Jawad I, Watson S, Haddad PM, Talbot PS, McAllister-Williams RH (2018) Medication
55 nonadherence in bipolar disorder: a narrative review. *Therapeutic Advances in*
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
45. Kane JM, Kishimoto T, Correll CU (2013) Non-adherence to medication in patients with psychotic disorders: epidemiology, contributing factors and management strategies. *World Psychiatry* 12:216-226. <https://doi.org/10.1002/wps.20060>
 46. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J (2008) Schizophrenia: A concise Overview of Incidence, Prevalence, and Mortality. *Epidemiologic Reviews* 30:67-76. <https://doi.org/10.1093/epirev/mxn001>
 47. Randall J, Chateau D, Bolton JM, Smith M, Katz L, Burland E, Taylor C, Nickel NC, Enns J, Katz A, Brownell M; PATHS Equity Team (2017) Increasing medication adherence and income assistance access for first-episode psychosis patients. *PLoS ONE* 12:e0179089. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179089>
 48. Tiihonen J, Haukka J, Taylor M, Haddad PM, Patel MX, Korhonen P (2011) A Nationwide Cohort Study of Oral and Depot Antipsychotics After First Hospitalization for Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 168:603-609. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.10081224>
 49. Rosenheck RA, Krystal JH, Lew R, Barnett PG, Fiore L, Valley D, Thwin SS, Vertrees JE, Liang MH; CSP555 Research Group (2011) Long-Acting Risperidone and Oral Antipsychotics in Unstable Schizophrenia. *New England Journal of Medicine* 364:842-851. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1005987>
 50. Grimaldi-Bensouda L, Rouillon F, Astruc B, Rossignol M, Benichou J, Falissard B, Limosin F, Beaufile B, Vaiva G, Verdoux H, Moride Y, Fabre A, Thibaut F, Abenham L (2012) Does long-acting injectable risperidone make a difference to the real-life treatment of schizophrenia? Results of the Cohort for the General study of Schizophrenia (CGS). *Schizophrenia Research* 134:187-194. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.10.022>
 51. Llorca PM, Abbar M, Courtet P, Guillaume S, Lancrenon S, Samalin L (2013) Guidelines for the use and management of long-acting injectable antipsychotics in serious mental illness. *BMC Psychiatry* 13:340. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-13-340>
 52. Kaplan G, Casoy J, Zummo J (2013) Impact of long-acting injectable antipsychotics on medication adherence and clinical, functional, and economic outcomes of schizophrenia. *Patient Preference and Adherence* 7:1171-1180. <https://doi.org/10.2147/PPA.S53795>
 53. Kishimoto T, Robenzadeh A, Leucht C, Leucht S, Watanabe K, Mimura M, Borenstein M, Kane JM, Correll CU (2014) Long-Acting Injectable vs Oral Antipsychotics for Relapse Prevention in

Schizophrenia: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Schizophrenia Bulletin* 40:192-213.

<https://doi.org/10.1093/schbul/sbs150>

- 1
2
3
4 54. Marcus SC, Zummo J, Pettit AR, Stoddard J, Doshi JA (2015) Antipsychotic Adherence and
5
6 Rehospitalization in Schizophrenia Patients Receiving Oral Versus Long-Acting Injectable
7
8 Antipsychotics Following Hospital Discharge. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*
9
10 21:754-768. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2015.21.9.754>
- 11
12 55. Kisely S, Sawyer E, Robinson G, Siskind D (2015) A systematic review and meta-analysis of the
13
14 effect of depot antipsychotic frequency on compliance and outcome. *Schizophrenia Research*
15
16 166:178-186. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.04.028>
- 17
18 56. Kishimoto T, Hagi K, Nitta M, Leucht S, Olfson M, Kane JM, Correll CU (2018). Effectiveness
19
20 of Long-Acting Injectable vs Oral Antipsychotics in Patients With Schizophrenia: A Meta-
21
22 analysis of Prospective and Retrospective Cohort Studies. *Schizophrenia Bulletin* 44:603-619.
23
24 <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx090>
- 25
26 57. Gibson TB, Jing Y, Kim E, Bagalman E, Wang S, Whitehead R, Tran QV, Doshi JA (2010) Cost-
27
28 sharing effects on adherence and persistence for second-generation antipsychotics in
29
30 commercially insured patients. *Managed care* 19:40-47.
- 31
32 58. Kim E, Gupta S, Bolge S, Chen CC, Whitehead R, Bates JA (2010) Adherence and outcomes
33
34 associated with copayment burden in schizophrenia: a cross-sectional survey. *Journal of Medical*
35
36 *Economics* 13:185-192. <https://doi.org/10.3111/13696991003723023>
- 37
38 59. Takeuchi H, Kantor N, Uchida H, Suzuki T, Remington G (2017) Immediate vs Gradual
39
40 Discontinuation in Antipsychotic Switching: A Systematic Review and Meta-analysis.
41
42 *Schizophrenia Bulletin* 43:862-871. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw171>
- 43
44 60. Zipursky RB, Menezes NM, Streiner DL (2014) Risk of symptom recurrence with medication
45
46 discontinuation in first-episode psychosis: A systematic review. *Schizophrenia Research* 152:408-
47
48 414. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.08.001>
- 49
50 61. Herceg M, Jukić V, Vidović D, Erdeljić V, Celić I, Kozumplik O, Bagarić D, Silobrić Radić M
51
52 (2008) Two-year Rehospitalization Rates of Patients with Newly Diagnosed or Chronic
53
54 Schizophrenia on Atypical or Typical Antipsychotic Drugs: Retrospective Cohort Study. *Croatian*
55
56 *Medical Journal* 49:215-223. <https://doi.org/10.3325/cmj.2008.2.215>
- 57
58 62. Stargardt T, Edel MA, Ebert A, Busse R, Juckel G, Gericke CA (2012) Effectiveness and Cost of
59
60

Atypical Versus Typical Antipsychotic Treatment in a Nationwide Cohort of Patients With

Schizophrenia in Germany. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 32:602-607.

<https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e318268ddc0>

63. Lin CH, Lin SC, Chen MC, Wang SY (2006) Comparison of Time to Rehospitalization Among Schizophrenic Patients Discharged on Typical Antipsychotics, Clozapine or Risperidone. *Journal of the Chinese Medical Association* 69:264-269. [https://doi.org/10.1016/S1726-4901\(09\)70254-0](https://doi.org/10.1016/S1726-4901(09)70254-0)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Table 4 - Results of univariate Cox regression analysis for rehospitalization of patients in a psychiatric hospital, Brasília Brazil, followed from 2012 to 2017

Factor	β	Relative Risk (95% CI)	P value
Marital status			
With partner	0.00	1.00 [Reference]	NA
No partner	0.10	1.10 (0.92-1.33)	0.295
Gender			
Female	0.00	1.00 [Reference]	NA
Male	0.10	1.11 (0.95-1.29)	0.208
Housing circumstances			
Lives with family members	0.00	1.00 [Reference]	NA
Lives alone	0.06	1.06 (0.72-1.55)	0.768
Lives in a public hostel	0.01	1.01 (0.61-1.65)	0.997
Homeless	0.00	1.11 (0.73-1.68)	0.624
Others Type	-0.59	0.56 (0.18-1.73)	0.310
Smoking/Alcoholism			
Both	0.00	1.00 [Reference]	NA
Smoking	-0.12	0.89 (0.72-1.09)	0.264
Alcoholism	-0.25	0.78 (0.59-1.03)	0.083
None	-0.36	0.70 (0.58-0.85)	<0.001
Use of Cannabis/Cocaine			
Cannabis	0.00	1.00 [Reference]	NA
Cocaine	0.07	1.07 (0.72-1.60)	0.724
Cocaine and Cannabis	0.11	1.12 (0.81-1.55)	0.486
None	-0.32	0.72 (0.54-0.97)	0.032
Suicide attempt			
No	0.00	1.00 [Reference]	NA
Yes	0.18	1.20 (0.96-1.50)	0.107
Adherence to Treatment			
Yes	0.00	1.00 [Reference]	NA
No	0.71	2.03 (1.79-2.39)	<0.001
Treatment interruption due to lack of medication in public pharmacies			
Yes	0.00	1.00 [Reference]	NA
No	-0.31	0.73 (0.58-0.92)	0.006
Replacement of antipsychotic due to lack of therapeutic response			
No	0.00	1.00 [Reference]	NA
Yes	0.06	1.07 (0.84-1.35)	0.598
Change of antipsychotic due to ADRs ^a			
No	0.00	1.00 [Reference]	NA
Yes	0.09	1.09 (0.81-1.46)	0.558
Antipsychotic group used			
Atypical	0.00	1.00 [Reference]	NA
Typical	0.31	1.37 (1.16-1.69)	0.001
Antipsychotic used			
Aripiprazole			
No	0.00	1.00 [Reference]	NA
Yes	-0.35	0.70 (0.26-1.88)	0.481

Table 4 - Results of univariate Cox regression analysis for rehospitalization of patients, Brasilia Brazil, followed from 2012 to 2017 (continued)

Factor	β	Relative Risk (95% CI)	P value
Chlorpromazine			
No	0.00	1.00 [Reference]	NA
Yes	0.09	1.09 (0.81-1.47)	0.575
Clozapine			
No	0.00	1.00 [Reference]	NA
Yes	-0.07	0.93 (0.54-1.61)	0.793
Haloperidol			
No	0.00	1.00 [Reference]	NA
Yes	0.20	1.22 (1.03-1.44)	0.021
Levomepromazine			
No	0.00	1.00 [Reference]	NA
Yes	0.33	1.39 (0.82-2.36)	0.225
Olanzapine			
No	0.00	1.00 [Reference]	NA
Yes	-0.25	0.78 (0.49-1.24)	0.289
Quetiapine			
No	0.00	1.00 [Reference]	NA
Yes	-0.26	0.77 (0.54-1.12)	0.171
Risperidone			
No	0.00	1.00 [Reference]	NA
Yes	-0.29	0.75 (0.58-0.96)	0.024
Thioridazine			
No	0.00	1.00 [Reference]	NA
Yes	-0.12	1.12 (0.42-3.00)	0.817

β - Regression coefficient
 95% CI - 95% Confidence Interval
 *Adverse Drug Reactions

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65