

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE FARMÁCIA

WALLACE BRENO BARBOSA

**AVALIAÇÃO DE DESEMPENHO DE OLANZAPINA E  
RISPERIDONA EM PACIENTES COM ESQUIZOFRENIA  
NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE: ESTUDO DE EFETIVIDADE  
EM UMA COORTE DE DEZESSEIS ANOS NO BRASIL**

Belo Horizonte  
2021

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

WALLACE BRENO BARBOSA

**AVALIAÇÃO DE DESEMPENHO DE OLANZAPINA E  
RISPERIDONA EM PACIENTES COM ESQUIZOFRENIA  
NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE: ESTUDO DE EFETIVIDADE  
EM UMA COORTE DE DEZESSEIS ANOS NO BRASIL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Orientador: Prof. Dr. Augusto Afonso Guerra Júnior

Belo Horizonte  
2021

## FICHA CATALOGRÁFICA

B238a

Barbosa, Wallace Breno.

Avaliação de desempenho de olanzapina e risperidona em pacientes com esquizofrenia no Sistema Único de Saúde: estudo de efetividade em uma coorte de dezesseis anos no Brasil / Wallace Breno Barbosa. – 2021.  
90 f. : il.

Orientador: Augusto Afonso Guerra Júnior.

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

1. Antipsicóticos – Teses. 2. Base de dados – Teses. 3. Efetividade - Teses. 4. Esquizofrenia – Teses. I. Guerra Júnior, Augusto Afonso. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. III. Título.

CDD: 616.89

Elaborado por Aline Guimarães Amorim – CRB-6/2292

## **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

### **Reitora**

Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

### **Vice-reitor**

Prof. Alessandro Fernandes Moreira

### **Pró-reitor de Pós-graduação**

Prof. Fábio Alves da Silva Junior

### **Pró-reitor de Pesquisa**

Prof. Mário Fernando Montenegro Campos

## **FACULDADE DE FARMÁCIA**

### **Diretora**

Profa. Leiliane Coelho André

### **Vice-diretora**

Profa. Micheline Rosa Silveira

### **Chefe do Departamento de Farmácia Social**

Profa. Djenane Ramalho de Oliveira

### **Subchefe do Departamento de Farmácia Social:**

Prof. Augusto Afonso Guerra Júnior

## **PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA**

### **Coordenadora**

Profa. Juliana Alvares Teodoro

### **Subcoordenadora**

Profa. Clarice Chemello

### **Colegiado do Programa**

Profa. Djenane Ramalho de Oliveira

Profa. Cristina Mariano Ruas

Profa. Cristiane Aparecida M. de Pádua

Profa. Wânia da Silva Carvalho

Profa. Micheline Rosa Silveira

Prof. Augusto Afonso Guerra Júnior

Profa. Clarice Chemello

Discente: Natália Dias Brandão

# FOLHA DE APROVAÇÃO



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

FACULDADE DE FARMÁCIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

FOLHA DE APROVAÇÃO

**ANÁLISE DA DESCONTINUAÇÃO DO TRATAMENTO COM OLANZAPINA E RISPERIDONA EM PACIENTES COM ESQUIZOFRENIA NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE:  
ESTUDO DE EFETIVIDADE EM UMA COORTE DE DEZESSEIS ANOS NO BRASIL.**

**WALLACE BRENO BARBOSA**

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 31 de março de 2021, pela banca constituída pelos membros:

Prof. Augusto Afonso Guerra Junior - Orientador (FAFAR/UFMG)  
Profa. Micheline Rosa Silveira (FAFAR/UFMG)  
Prof. Marcelo Cunio Machado Fonseca (UNIFESP)  
Prof. Ivan Ricardo Zimmermann (UNB)  
Dra. Kathiaja Miranda Souza (Organização Pan-Americana da Saúde/OPAS).



Documento assinado eletronicamente por **Ivan Ricardo Zimmermann, Usuário Externo**, em 31/03/2021, às 17:55, 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 **Marcelo Cunio Machado Fonseca, Usuário Externo**, em 31/03/2021, às 17:56, 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 **Augusto Afonso Guerra Junior, Professor do Magistério Superior**, em 31/03/2021, às 17:58, 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 **Kathiaja Miranda Souza, Usuário Externo**, em 31/03/2021, às 18:00, 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 **Micheline Rosa Silveira, Vice diretor(a) de unidade**, em 31/03/2021, às 18:01, 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](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **0620466** e o código CRC **A8243700**.

## **AGRADECIMENTOS**

*A Deus por ser a fonte de tudo.*

*À minha esposa Rosângela pelo apoio e cumplicidade. Somos as maiores testemunhas em nossa caminhada.*

*Aos meus filhos Davi e Bernardo, que me ensinam, me inspiram, me reconfortam e me rejuvenescem continuamente.*

*À minha mãe, à minha avó Bernardina e ao meu avô Antônio. A presença de vocês é constante em minha vida e sempre serão referências para mim.*

*Aos meus tios, “irmãos”, pelos grandes aprendizados e reflexões.*

*Ao Prof. Augusto Afonso Guerra Júnior pela oportunidade, dedicação, confiança e paciência, desde o mestrado, e pelo grande exemplo de empreendedorismo e persistência.*

*À Profa. Micheline Rosa Silveira pela presença e incentivo a todo o momento, principalmente naqueles mais desafiadores. A sua disposição em ajudar e a sua mensagem de fé e perseverança são inesquecíveis.*

*Ao Prof. Francisco de Assis Acurcio pelo exemplo, serenidade e sinceridade.*

*A todos os professores do Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica (PPGMAF) pelo acolhimento, carinho e contribuição com o meu aprendizado.*

*Ao Colegiado do PPGMAF por toda a confiança que me creditou, característica notável dos professores.*

*Às representantes discentes, Ludmila Peres Gargano e Natália Dias Brandão, pela disponibilidade e ajuda.*

*Aos colegas do PPGMAF pela torcida e convivência durante todo o mestrado e o doutorado.*

*A todos os colegas do CCATES, dos que iniciaram até aqueles que hoje lá estão. Vocês dão vida a esta ideia empreendedora e sempre me servem de exemplo nesta caminhada entre academia e profissão.*

*Ao Silas Rosado pela presença marcante e pela enorme presteza e solicitude.*

*Aos pacientes com transtornos mentais, em especial àqueles com esquizofrenia. Novamente, eu registro o meu agradecimento por me permitirem aprender com alguns instantes da vida de vocês e por não me deixarem esquecer que somos seres humanos.*

*Aos bons frutos que nascem após incansável sementeira. Obrigado UFOP; obrigado UFMG e obrigado CCATES. Que continuem, apesar das intempéries.*

## EPÍGRAFE

*“De manhã cedo, quando voltava para a cidade, Jesus teve fome. Vendo uma figueira à beira do caminho, aproximou-se dela, mas nada encontrou, a não ser folhas. Então lhe disse: "Nunca mais dê frutos! " Imediatamente a árvore secou.”*

**Mateus 21:18,19**



## APRESENTAÇÃO

Esta tese foi apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Universidade Federal de Minas Gerais, para obtenção do grau de Doutor em Medicamentos e Assistência Farmacêutica, e foi motivada pelo desejo de prosseguir com o trabalho realizado durante o mestrado, entre 2013 e 2015.

A dissertação teve como objetivo descrever os gastos decorrentes da utilização de antipsicóticos atípicos, serviços ambulatoriais e hospitalares por pacientes diagnosticados com esquizofrenia e atendidos pelo Sistema Único de Saúde, provenientes de uma coorte de janeiro de 2000 a dezembro de 2010, no Brasil. Esta coorte retrospectiva utilizada no mestrado foi elaborada por meio de uma base de dados centrada no paciente, assim como a coorte elaborada para o doutorado, mas com o período de acompanhamento estendido até 2015. Portanto, o mestrado seria conduzido com o auxílio de uma grande base de dados, com o objetivo de se realizar uma avaliação econômica parcial, e não haveria qualquer contato com o paciente. No entanto, em 2015, uma docente do Programa de Pós-Graduação propôs e viabilizou uma visita a um hospital psiquiátrico público, a um Centro de Atenção Psicossocial e a um Serviço Residencial Terapêutico.

Na oportunidade, essas visitas aconteceram juntamente com a docente, um médico psiquiatra e outros colegas discentes. No hospital, foi apresentado um resumo sobre a sua história e a transformação que vinha ocorrendo naquele estabelecimento no decorrer do tempo, com o propósito de humanizar o seu atendimento e criar estruturas alternativas às internações a longo prazo. Porém, neste local foi vivenciado um momento marcante da visita ao se conhecer alguns pacientes que ainda estavam sob acompanhamento mais intensivo, por estarem saindo de um processo mais grave de crise, e ao se ter ciência que havia naquele local alguns indivíduos que não poderiam ser apresentados, por estarem na fase mais aguda do seu sofrimento.

Posteriormente, chegou a vez de conhecer os serviços de reabilitação psicossocial em nível ambulatorial, onde verificou-se as internações de curto prazo, o hospital-dia, o centro de convivência, as oficinas terapêuticas e a residência terapêutica. Esta etapa foi a mais gratificante e enriquecedora da visita, pois foi possível ter contato com os profissionais de saúde, as equipes multidisciplinares e os pacientes com transtorno

ou sofrimento mental, incluindo os pacientes com esquizofrenia, em uma fase mais estável. O primeiro contato ocorreu nas oficinas terapêuticas, onde se conheceu um pouco dos artesanatos produzidos pelos participantes, dos trabalhos oriundos do processo de alfabetização e dos momentos de lazer e interação entre os pacientes. Alguns indivíduos se mostravam mais socializados e reagiam bem quando eram abordados, enquanto outros ainda permaneciam bem retraídos.

Contudo, foi na residência terapêutica o local de maior interação com os pacientes, onde as histórias, as expectativas e a busca pela reconstrução dos laços sociais puderam ser percebidos. Um dos moradores foi muito receptivo e foi imediatamente apresentando a casa, os cômodos e a cama de cada um; outro já se prontificou a contar casos e a história de todos que moravam naquela casa e um terceiro tinha um compromisso com a sua namorada e estava aguardando um carro que iria lhe buscar. A profissional que estava no local foi a responsável pela recepção e sintetizou a rotina da casa e dos moradores, a logística de manutenção daquela moradia e as expectativas dela e a dos moradores, sob a sua percepção.

Essas visitas foram fundamentais, pois permitiram contato com profissionais e pacientes; auxiliaram na categorização de cada procedimento, ambulatorial ou hospitalar, seja como internação psiquiátrica ou como reabilitação psicossocial, oriundos da base de dados do SUS, e ajudaram no processo de análise destes dados, na descrição dos resultados, na discussão com a literatura e na conclusão do trabalho conduzido no mestrado. As visitas também serviram de inspiração para se realizar análises de processos administrativos de solicitação dos antipsicóticos atípicos disponíveis no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica para pacientes com esquizofrenia junto à Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais, atividade que viria a ser realizada posteriormente, durante o doutorado, e de avaliar a efetividade destes antipsicóticos, juntamente com os serviços de reabilitação psicossocial disponíveis no SUS, no tratamento de pacientes com esquizofrenia, objetivo desta tese.

À vista disso, este volume é apresentado no formato de tese, conforme estabelecido no Regulamento do Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica, no seu Capítulo VIII, Art. 64, Parágrafo 1º, e foi elaborado seguindo a Normalização de Publicações Técnico-Científicas (UFMG, 2017). Sendo composto

por introdução, revisão da literatura, objetivos, métodos, resultados, discussão e conclusão. Como apêndice, encontra-se o artigo científico originado deste trabalho e publicado em uma revista internacional.

## RESUMO

**Introdução:** Os antipsicóticos têm se destacado no tratamento dos pacientes com esquizofrenia e alguns destes medicamentos são fornecidos pelo SUS. O desafio de compreender a eficácia, a efetividade e a segurança destes fármacos continua em evidência. **Objetivo:** Avaliar a efetividade e os seus fatores associados da olanzapina e da risperidona no tratamento dos pacientes com esquizofrenia, por meio de uma coorte de 16 anos de acompanhamento e de âmbito nacional. **Métodos:** Foram integradas e pareadas três bases de dados do SUS: Sistemas de Informação Ambulatorial, Hospitalar e de Mortalidade. Posteriormente, os pacientes foram pareados (1:1) por internação psiquiátrica, ano de recebimento do antipsicótico, sexo e idade; de acordo com os medicamentos de entrada na coorte, olanzapina ou risperidona. Foram analisadas as curvas de probabilidade cumulativa de descontinuação do tratamento, geradas pelo estimador de Kaplan-Meier, e avaliados os fatores associados com internação psiquiátrica e óbito, pelo modelo de riscos proporcionais de Cox. Na sequência, foram realizadas análises multivariada e de sensibilidade. **Resultados:** Foram incluídos 3416 pares de pacientes, sendo 1708 no grupo olanzapina e 1708 no risperidona. Olanzapina apresentou tempo maior até descontinuação do tratamento ( $p = 0,021$ ). Conseqüentemente, risperidona apresentou risco maior para a descontinuação do tratamento ( $p = 0,021$ ), inclusive na análise multivariada ( $p = 0,017$ ). Considerando o evento internação psiquiátrica, o risco também foi maior com risperidona ( $p = 0,006$ ). Entre os pacientes persistentes por 24 meses, não houve diferenças estatisticamente significativas entre olanzapina e risperidona para o risco de descontinuação do tratamento ( $p = 0,06$ ). **Conclusão:** Olanzapina demonstrou efetividade superior a risperidona, considerando toda a população e entre os pacientes que apresentaram internação psiquiátrica como evento. Estes achados não se sustentaram em todas as análises. Possivelmente, os pacientes desta coorte estejam em acompanhamento ambulatorial e sejam mais estáveis. Os estudos de mundo real oriundos de grandes bases de dados colaboram com os estudos experimentais na consolidação das evidências.

**Palavras-chave:** Antipsicóticos; Base de dados; Efetividade; Esquizofrenia; Olanzapina; Risperidona.

## ABSTRACT

**Introduction:** Antipsychotics have stood out in the treatment of patients with schizophrenia and some of these drugs are provided by SUS. The challenge of understanding the efficacy, effectiveness and safety of these drugs remains in evidence. **Objective:** To evaluate the real-world effectiveness and its associated factors of olanzapine and risperidone in the treatment of patients with schizophrenia, through a cohort of 16 years of follow-up and nationwide. **Methods:** Three SUS databases were integrated and paired: Outpatient, Hospital and Mortality Information Systems. Subsequently, the patients were paired (1:1) for psychiatric hospitalization, year of receipt of the antipsychotic, sex and age; according to the cohort entry medications, olanzapine or risperidone. The cumulative probability curves of treatment discontinuation, generated by the Kaplan-Meier estimator, were analyzed and the factors associated with psychiatric hospitalization or death were evaluated using Cox's proportional hazards model. Subsequently, multivariate and sensitivity analyzes were performed. **Results:** 3416 pairs of patients were included, 1708 in the olanzapine group and 1708 in risperidone. Olanzapine had a longer time until discontinuation of treatment ( $p = 0.021$ ). Consequently, risperidone was at higher risk for treatment discontinuation of treatment ( $p = 0.021$ ), including in the multivariate analysis ( $p = 0.017$ ). Considering the psychiatric hospitalization event, the risk was also greater with risperidone ( $p = 0.006$ ). Among patients persisting for 24 months, there were no statistically significant differences between olanzapine and risperidone for the risk of discontinuation of treatment ( $p = 0.06$ ). **Conclusions:** Olanzapine was shown to be more real world effective than risperidone, considering the entire population and among patients who had psychiatric hospitalization as an event. These findings were not supported in all analyzes. Possibly, patients in this cohort are being followed up on an outpatient basis and are more stable. Real-world studies from large databases collaborate with experimental studies in consolidating evidence.

**Keywords:** Antipsychotics; Databases; Olanzapine; Real-world effectiveness; Risperidone; Schizophrenia.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Estrutura química dos antipsicóticos típicos, A) Clorpromazina e B) Haloperidol, disponíveis no SUS.....	29
<b>Figura 2.</b> Estrutura química dos antipsicóticos atípicos, A) Clozapina; B) Olanzapina; C) Quetiapina; D) Risperidona e E) Ziprasidona, disponíveis no SUS.....	30
<b>Figura 3.</b> Fluxograma do estudo (Brasil, 2000-2015; n = 3416). .....	46
<b>Figura 4.</b> Estimador de Kaplan-Meier para a descontinuação do tratamento (tempo até internação psiquiátrica ou óbito) após o uso de antipsicótico atípico por toda a população e segundo variáveis clínicas relevantes e estatisticamente significativas, em uma coorte de 16 anos, segundo: A) população total; B) antipsicótico atípico de entrada no estudo; C) persistência de 24 meses; D) atendimento psiquiátrico prévio e E) presença de comorbidade (Brasil, 2000-2015; n = 3416). .....	48

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1.</b> Sintomas considerados nos critérios diagnósticos para esquizofrenia, conforme CID-10. ....	21
<b>Quadro 2.</b> Antipsicóticos disponíveis no SUS para os pacientes com esquizofrenia, de acordo com o componente da assistência farmacêutica.....	31
<b>Quadro 3.</b> Propriedades de ligação aos receptores dos antipsicóticos disponíveis no SUS.....	32
<b>Quadro 4.</b> Principais efeitos adversos dos antipsicóticos disponíveis no SUS.....	33

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Características demográficas e clínicas da população em estudo (Brasil, 2000-2015; n = 3416). ....	47
<b>Tabela 2.</b> Análise univariada: hazard ratio para internação psiquiátrica ou óbito, segundo características demográficas e clínicas da população em estudo (Brasil, 2000-2015; n = 3416). ....	51
<b>Tabela 3.</b> Hazard ratio para internação psiquiátrica ou óbito: regressão logística multivariada em uma coorte de 16 anos de acompanhamento (Brasil, 2000-2015; n = 3416). ....	53
<b>Tabela 4.</b> Análise de sensibilidade: hazard ratio para internação psiquiátrica ou óbito medidos separadamente na população em estudo (Brasil, 2000-2015; n = 3416). ..	54

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AdTS	Avaliação de Desempenho de Tecnologias em Saúde
AIH	Autorização de Internação Hospitalar
APA	<i>American Psychiatric Association</i>
APAC	Autorização de Procedimento Ambulatorial de Alta Complexidade
APG	Antipsicótico de Primeira Geração
ASG	Antipsicótico de Segunda Geração
BPA	Boletim de Procedimento Ambulatorial
CAPS	Centro de Atenção Psicossocial
CATIE	<i>Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness</i>
CBAF	Componente Básico da Assistência Farmacêutica
CEAF	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
CESAF	Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica
CGI	<i>Clinical Global Impressions</i>
CID-10	Classificação Estatística Internacional de Doenças – décima edição
DATASUS	Departamento de Informática do SUS
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
ITT	<i>Intention to treat</i>
LME	Laudo para Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos
MS	Ministério da Saúde
NCBI	<i>National Center for Biotechnology Information</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIMH	<i>National Institute of Mental Health</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Pan-americana da Saúde
PANSS	<i>Positive and Negative Syndrome Scale</i>
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PNAF	Política Nacional de Assistência Farmacêutica
RAAS	Rede de Ações Ambulatoriais em Saúde
RAPS	Rede de Atenção Psicossocial
RPB	Reforma Psiquiátrica Brasileira

SAS	Secretaria de Assistência à Saúde
SEP	Sintoma Extrapiramidal
SES	Secretaria Estadual de Saúde
SIA	Sistema de Informações Ambulatoriais
SIH	Sistema de Informações Hospitalares
SIM	Sistema de Informações sobre Mortalidade
SNC	Sistema Nervoso Central
SRT	Serviços Residenciais Terapêuticos
SUS	Sistema Único de Saúde
UBS	Unidade Básica de Saúde



## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	17
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	20
2.1	Esquizofrenia.....	20
2.1.1	<i>Epidemiologia</i> .....	21
2.1.2	<i>Tratamento</i> .....	22
2.2	Assistência à saúde mental no Brasil.....	23
2.2.1	<i>Reabilitação psicossocial no SUS</i> .....	24
2.3	Assistência farmacêutica no Brasil.....	25
2.3.1	<i>Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT)</i> .....	27
2.3.2	<i>Antipsicóticos</i> .....	28
3	OBJETIVOS.....	38
3.1	Objetivo geral.....	38
3.2	Objetivos específicos.....	38
4	MÉTODOS.....	39
4.1	Base de dados centrada no paciente e de âmbito nacional.....	39
4.2	Elaboração da coorte dos pacientes com esquizofrenia.....	40
4.3	Descontinuação do tratamento e fatores de risco associados.....	42
4.3.1	<i>Variáveis</i> .....	42
4.3.2	<i>Análise estatística</i> .....	44
4.3.3	<i>Questões éticas</i> .....	45
5	RESULTADOS.....	45
5.1	População incluída no estudo.....	45
5.2	Descontinuação do tratamento.....	47
5.3	Fatores de risco associados com a descontinuação do tratamento.....	49
5.3.1	<i>Análise univariada</i> .....	49
5.3.2	<i>Análise multivariada</i> .....	53
5.3.3	<i>Análise de sensibilidade</i> .....	53
6	DISCUSSÃO.....	54
7	CONCLUSÕES.....	60
	REFERÊNCIAS.....	62
	APÊNDICE A - Artigo científico.....	72

## 1 INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é um transtorno mental grave, caracterizado pela presença de disfunções cognitivas, comportamentais e emocionais [American Psychiatric Association (APA, 2013); National Institute of Mental Health (NIMH, 2021)]. Dentre as suas principais manifestações, destacam-se os delírios, as alucinações, a perda de motivação, o retraimento social (HASAN *et al.*, 2012; LEHMAN *et al.*, 2004; NIMH, 2021) e a deficiência na capacidade de atenção, concentração e memória (NIMH, 2021).

Cada indivíduo desenvolve uma combinação exclusiva de sintomas e experiências [National Institute for Health and Care Excellence (NICE, 2014)], podendo deixar os pacientes retraídos ou agitados. Toda essa situação tende a evoluir e se tornar incômoda, tanto para os pacientes quanto para os familiares e os cuidadores (NIMH, 2021). O diagnóstico da esquizofrenia é clínico e fundamenta-se na observação do comportamento do indivíduo e da presença de sinais e sintomas ao longo do tempo (BRASIL, 2013a). Estima-se que a esquizofrenia afete de 0,3% a 0,7% da população mundial (APA, 2013). Pacientes com este transtorno mental têm mais riscos de óbito (McGRATH *et al.*, 2008) por causas naturais e por não-naturais (MOGADOURO *et al.*, 2009).

Os objetivos no tratamento dos pacientes com esquizofrenia variam de redução na frequência, na duração e na gravidade dos episódios até evolução na qualidade de vida e na independência do indivíduo, de acordo com a fase do transtorno (HASAN *et al.*, 2012; 2013; LEHMAN *et al.*, 2004). Basicamente, o plano terapêutico consiste no uso de medicamentos antipsicóticos associados a reabilitação psicossocial com uma equipe multidisciplinar (BRASIL, 2013a; HASAN *et al.*, 2012; 2013; LEHMAN *et al.*, 2004; NICE, 2014). No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) disponibiliza cuidados ambulatoriais e hospitalares a estes pacientes, além de antipsicóticos típicos e atípicos (BRASIL, 2013a) e outros fármacos, quando necessários (BRASIL, 2013a; 2020).

A reabilitação psicossocial no SUS tem se consolidado no atendimento aos pacientes com transtorno mental em nível ambulatorial e centrada no indivíduo. Para isso, uma rede de serviços alternativos às hospitalizações psiquiátricas vem se ampliando e

fortalecendo a inserção da família e da comunidade no contexto do cuidado em saúde mental, focando no atendimento humanizado e na busca pela cidadania do paciente, e não somente no controle da sua sintomatologia [(BRASIL, 2005; 2013b); Organização Pan-americana da Saúde (OPAS, 2018)]. No que tange à farmacoterapia, atualmente os medicamentos para os pacientes com esquizofrenia, incluindo os antipsicóticos típicos e atípicos, são disponibilizados pelo SUS mediante recomendações do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da esquizofrenia (BRASIL, 2013a).

Os antipsicóticos se consagraram no tratamento deste transtorno mental (NICE, 2014), e ainda há muitos estudos pesquisando sobre eficácia (LIEBERMAN *et al.*, 2005; McEVOY; LIEBERMAN; STROUP, 2006; STROUP *et al.*, 2006, 2009) e efetividade (BUOLI *et al.*, 2016; CHEN; McCOMBS; PARK, 2008; HEINTJES *et al.*, 2016; KATONA; CZOBOR; BITTER, 2014; VANASSE *et al.*, 2016) destes medicamentos para os pacientes com esquizofrenia. A adesão no uso dos antipsicóticos requer atenção, pois, além de outros fatores como o acompanhamento dos pacientes, quase sempre é influenciada pelos eventos adversos (LEHMAN *et al.*, 2004). Afinal, o perfil de segurança parece ser o que mais distingue estes fármacos (ASENJO LOBOS *et al.*, 2010; ASMAL *et al.*, 2013; GREENBERG; CITROME, 2007; KOMOSSA *et al.*, 2010; 2011).

No Brasil, os antipsicóticos típicos são disponibilizados para os pacientes com esquizofrenia por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica e os atípicos por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (BRASIL, 2013a; 2020). Entre os pacientes com esquizofrenia atendidos pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica de 2000 a 2010, os antipsicóticos atípicos representaram o maior percentual de gasto, liderado pela olanzapina, no tratamento e no acompanhamento destes indivíduos. Ainda neste período, a olanzapina juntamente com a risperidona foram os antipsicóticos atípicos mais prescritos no SUS, mas com custos completamente distintos (BARBOSA *et al.*, 2018).

Diante da relevância dos antipsicóticos atípicos no plano terapêutico da esquizofrenia e na discrepância dos recursos destinados a cada um deles, uma avaliação de desempenho de tecnologias em saúde pode ser recomendável, visando contribuir

para que o cidadão tenha acesso a tecnologias que realmente sejam efetivas e seguras na vida real (BRASIL, 2017a). Desta forma, o propósito deste trabalho foi elaborar uma avaliação da descontinuação do tratamento com olanzapina e risperidona, por meio de uma coorte retrospectiva, centrada no paciente e com um longo período de acompanhamento, oriunda de uma base de dados de âmbito nacional, visando contribuir com evidências robustas acerca da efetividade destes antipsicóticos no tratamento dos pacientes com esquizofrenia.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Esquizofrenia

A esquizofrenia é um transtorno mental grave, duradouro e debilitante, caracterizado pela presença de disfunções cognitivas, comportamentais e emocionais, (APA, 2013; NIMH, 2021), podendo surgir de forma abrupta ou, mais frequentemente, de maneira insidiosa (SILVA, 2006). Suas causas permanecem desconhecidas, mas há uma tendência em atribuir a sua origem a fatores genéticos e ambientais (NIMH, 2021; SILVA, 2006) e a diferenças na estrutura e nas conexões do cérebro (NIMH, 2021), que podem estar associados a um aumento no risco de desenvolver a doença (NIMH, 2021; SILVA, 2006).

O conjunto de sintomas da esquizofrenia se enquadra em três categorias: positivo, negativo e cognitivo. Dentre as principais manifestações deste transtorno mental, destacam-se: delírios e alucinações (sintomas positivos); perda de motivação, retraimento social e redução das expressões emocionais (sintomas negativos) (HASAN *et al.*, 2012; LEHMAN *et al.*, 2004; NIMH, 2021) e deficiência na capacidade de atenção, concentração e memória (sintomas cognitivos) (NIMH, 2021).

Sabe-se que os pacientes com esquizofrenia desenvolvem uma combinação única de sintomas e experiências, que variam de acordo com as circunstâncias à volta (NICE, 2014). Estes indivíduos podem ouvir vozes ou ver coisas que não existem, acreditar que outras pessoas estão lendo suas mentes, controlando seus pensamentos ou planejando prejudicá-los. Esta situação pode ser assustadora e perturbadora e tende a deixar os pacientes retraídos ou agitados, impactando, inclusive, as pessoas que os cercam (NIMH, 2021).

Usualmente, a esquizofrenia é diagnosticada no final da adolescência até o início da vida adulta (NIMH, 2021). O diagnóstico é clínico e não se baseia em um evento único (HASAN *et al.*, 2012; LEHMAN *et al.*, 2004), mas na observação do comportamento do indivíduo e da presença de sinais e sintomas apresentados no decorrer do tempo (Quadro 1) (BRASIL, 2013a). Quando uma pessoa inicia a apresentação de sintomas psicóticos, uma avaliação cuidadosa deve ser realizada, incluindo investigação laboratorial, rastreamento de abuso de drogas e exames de imagem, com o objetivo de excluir qualquer doença cerebral orgânica (BRASIL, 2013a; HASAN *et al.*, 2012).

**Quadro 1.** Sintomas considerados nos critérios diagnósticos para esquizofrenia, conforme CID-10.

<b>Sintomas de maior hierarquia</b>
Eco, inserção, roubo ou irradiação de pensamento;
Delírios de controle, influência ou passividade, claramente relacionados ao corpo ou a movimentos dos membros ou a pensamentos, ações ou sensações específicos, percepção delirante;
Vozes alucinatórias fazendo comentários sobre o comportamento do paciente ou discutindo entre si, ou outros tipos de vozes alucinatórias advindas de alguma parte do corpo;
Delírios persistentes de outros tipos que sejam culturalmente inapropriados e completamente impossíveis (por exemplo, ser capaz de controlar o tempo ou estar em comunicação com alienígenas).
<b>Sintomas de menor hierarquia</b>
Alucinações persistentes, de qualquer modalidade, quando ocorrerem todos os dias, por pelo menos um mês, quando acompanhadas por delírios (os quais podem ser superficiais ou parciais), sem conteúdo afetivo claro ou quando acompanhadas por ideias superestimadas persistentes;
Neologismos, interceptações ou interpolações no curso do pensamento, resultando em discurso incoerente ou irrelevante;
Comportamento catatônico, tal como excitação, postura inadequada, flexibilidade cêrea, negativismo, mutismo e estupor;
Sintomas "negativos", tais como apatia marcante, pobreza de discurso, embotamento ou incongruência de respostas emocionais (deve ficar claro que tais sintomas não são decorrentes de depressão ou medicamento antipsicótico).

Fonte: Adaptado de BRASIL, 2013a e HASAN *et al.*, 2012.

### **2.1.1 Epidemiologia**

As evidências disponíveis têm demonstrado que a esquizofrenia não se distribui de forma homogênea ao redor do mundo e que este transtorno afeta mais os homens. Estima-se que a prevalência da esquizofrenia varie de 2,7 a 8,3 para cada 1000 pessoas e que a sua incidência anual esteja entre 0,1 a 0,7 para cada 1000 pessoas (MESSIAS; CHEN; EATON, 2007).

No Brasil, não foram encontrados dados epidemiológicos específicos para a esquizofrenia. Contudo, um estudo estimou uma prevalência de 1% a 3% da população para distúrbios delirantes como esquizofrenia, manias e outros quadros psicóticos (ALMEIDA-FILHO *et al.*, 1997). Em São Paulo, Andrade *et al.* (2002) encontraram uma prevalência de 0,8% em 12 meses para psicoses não afetivas e Menezes *et al.* (2007) uma incidência anual de aproximadamente 0,02% para psicose. Entre os pacientes que participaram deste estudo, 39,2% cumpriram os critérios de diagnóstico da esquizofrenia ou de desordens esquizofrênicas (MENEZES *et al.*,

2007). De toda maneira, a epidemiologia da esquizofrenia no país ainda requer maiores investigações.

Quando comparado com a população em geral, pacientes com esquizofrenia têm de duas a três vezes mais riscos de morrer (McGRATH *et al.*, 2008; SAHA *et al.*, 2007). As taxas elevadas de mortalidade e a significativa redução da expectativa de vida destes indivíduos estão relacionados com mortes por causas naturais e não-naturais (MOGADOURO *et al.*, 2009). Ganho de peso, diabetes, síndrome metabólica, doenças pulmonares e cardiovasculares são mais comuns na esquizofrenia. Ademais, estima-se que cerca de 6% dos pacientes se suicidam, 20% tentam contra a própria vida e um número mais elevado de indivíduos tem ideias suicidas (APA, 2013).

### **2.1.2 Tratamento**

A esquizofrenia é uma condição heterogênea, que tem curso e desfecho variados, afetando profundamente a vida do paciente. O cuidado com a maioria destes indivíduos envolve esforços múltiplos e uma abordagem de equipe multidisciplinar, com o objetivo de reduzir a frequência, a duração e a gravidade dos episódios, a morbidade e a mortalidade da doença e melhorar a função psicossocial, a independência e a qualidade de vida do indivíduo (HASAN *et al.*, 2012; 2013; LEHMAN *et al.*, 2004).

O êxito no tratamento requer o envolvimento do paciente, quando possível, das pessoas do seu convívio e daqueles que lhe assistem com as estratégias traçadas e a consciência de todos do quanto o meio em torno do paciente pode influenciar. Os objetivos do tratamento variam de acordo com a fase e a gravidade da esquizofrenia (HASAN *et al.*, 2012; 2013; LEHMAN *et al.*, 2004). Na fase aguda, a ideia é evitar danos, controlar o comportamento anormal, reduzir a severidade da psicose e dos sintomas associados e tratar os fatores que levaram à ocorrência do episódio agudo, proporcionando um retorno rápido ao melhor nível funcional possível (HASAN *et al.*, 2012; LEHMAN *et al.*, 2004). Na fase de estabilização, busca-se facilitar a redução contínua dos sintomas, consolidar a remissão e promover o processo de recuperação, prevenindo as recaídas e monitorando os possíveis efeitos adversos provenientes da terapia instituída (HASAN *et al.*, 2013; LEHMAN *et al.*, 2004).

O tratamento dos pacientes com esquizofrenia consiste no uso de medicamentos antipsicóticos associados a intervenções psicológicas e psicossociais centradas no indivíduo (BRASIL, 2013a; HASAN *et al.*, 2012; 2013; LEHMAN *et al.*, 2004; NICE, 2014). Soma-se a essas estratégias outras classes farmacêuticas, psicoativas ou não, comumente adicionadas à farmacoterapia para tratar os sintomas residuais, as comorbidades e os efeitos adversos dos antipsicóticos (HASAN *et al.*, 2012; 2013; LEHMAN *et al.*, 2004).

No Brasil, além dos cuidados ambulatoriais e hospitalares que compõem a assistência à saúde mental (BRASIL, 2013a; OPAS, 2018), o SUS disponibiliza medicamentos antipsicóticos típicos e atípicos e outras classes farmacêuticas para o tratamento da esquizofrenia, por meio dos componentes da assistência farmacêutica (BRASIL, 2013a; 2020).

## **2.2 Assistência à saúde mental no Brasil**

As estratégias adotadas pelo país para organizar a assistência às pessoas com necessidades de tratamento e cuidados específicos em saúde mental são estimuladas e reguladas pela Política Nacional da Saúde Mental, que dispõe sobre a proteção e os direitos das pessoas portadoras de transtornos mentais, como a esquizofrenia (BRASIL, 2001a). A política atual é resultado da mobilização de usuários, familiares e trabalhadores da saúde e propõe a substituição de um modelo de saúde mental baseado no hospital psiquiátrico por um modelo de serviços comunitários e em nível ambulatorial. Todo este processo de mudança quanto ao acolhimento desses pacientes e seus familiares foi influenciado de forma marcante pelo movimento social da Luta Antimanicomial e da Reforma Psiquiátrica Brasileira - RPB (BRASIL, 2005; 2013b).

Desde a década de 1980, alguns municípios iniciaram a desinstitucionalização de moradores de manicômios, criando serviços de atenção psicossocial extra-hospitalar para realizar a sua inserção na comunidade. À medida que estes tipos de serviços foram expandindo, hospitais psiquiátricos foram deixando de existir. Com a aprovação de leis estaduais e normativas federais durante os anos de 1990, inspiradas nos princípios da Reforma Psiquiátrica Brasileira, a atenção aos portadores de transtornos mentais foi se consolidando na busca pela cidadania do indivíduo e não somente no



controle da sua sintomatologia. Já nos anos 2000, a Rede de Atenção Psicossocial (RAPS) do SUS foi se firmando e se ampliando como serviços alternativos às hospitalizações psiquiátricas. Neste novo modelo, o isolamento e a exclusão dos pacientes são substituídos pela inserção da família e da comunidade no contexto do cuidado em saúde mental (BRASIL, 2005; 2013b).

Paralelamente a todo este movimento, o SUS foi se constituindo no país e, juntamente com os seus princípios do direito à saúde, de forma universal e integral a todos, o novo modelo da assistência em saúde mental vem se edificando, com seus fundamentos voltados para o atendimento em nível ambulatorial e centrado no indivíduo. Para isso, toda a estrutura da atenção primária à saúde que também se erguia durante os anos 90 no SUS, como o Programa de Agentes Comunitários de Saúde e a Estratégia de Saúde da Família, colaborou com a reestruturação e a articulação entre a atenção básica e a reabilitação psicossocial no SUS (OPAS, 2018).

### **2.2.1 Reabilitação psicossocial no SUS**

Atualmente, no SUS, a reabilitação psicossocial dos pacientes com sofrimento ou transtorno mental, incluindo aquelas com necessidades decorrentes do uso de substância psicoativas, é realizado na Rede de Atenção Psicossocial, que é composta por Centros de Atenção Psicossocial (CAPS), Serviços Residenciais Terapêuticos (SRT), hospitais dias, enfermarias de saúde mental em hospitais gerais, entre outros. Nesses espaços, em especial aqueles extra-hospitalares, são oferecidos um conjunto de ações que buscam o fortalecimento, a inclusão e o exercício de direitos de cidadania dos pacientes e familiares, mediante a criação e o desenvolvimento de iniciativas articuladas nos campos do trabalho, da habitação, da educação, da cultura, da segurança e dos direitos humanos (BRASIL, 2005).

Os Centros de Atenção Psicossocial são unidades que prestam serviços de saúde de caráter aberto e comunitário, podendo ser de funcionamento 24 horas e oferecer acolhimento noturno e acompanhamento contínuo, a depender do número de habitantes na cidade ou na região, e são constituídos por equipe multiprofissional que atua sobre a ótica interdisciplinar. Já os Serviços Residenciais Terapêuticos são moradias ou casas destinadas a cuidar de pacientes com transtornos mentais egressos de internações psiquiátricas de longa permanência e que não possuam

suporte social e laços familiares ou que estejam em situação de vulnerabilidade pessoal e social (BRASIL, 2005).

O hospital dia é a assistência intermediária entre o atendimento ambulatorial e a internação voltado para a realização de procedimentos clínicos, cirúrgicos, diagnósticos e terapêuticos, que necessitam da permanência do paciente na unidade por um período máximo de 12 horas. Ao passo que as enfermarias de saúde mental em hospitais gerais são serviços destinados ao tratamento imediato e internações breves e humanizadas, em ambiente protegido e com suporte e atendimento 24 horas, com vistas ao retorno dos pacientes com quadros clínicos agudizados para serviços em nível ambulatorial (BRASIL, 2005).

No que tange às hospitalizações psiquiátricas, como previsto pela Lei 10.216 de 2001, só poderiam ser indicadas quando os recursos extra-hospitalares não se mostrassem mais suficientes (BRASIL, 2001a). Perante a mais este estímulo, todo o processo de reabilitação psicossocial em nível ambulatorial foi se intensificando, principalmente diante de aportes legal e financeiro destinados a este fim (BRASIL, 2001; 2005; 2013b; OPAS, 2018). Como resultado, entre 2000 e 2010, a assistência psiquiátrica em nível ambulatorial já se mostrou mais utilizada pelos pacientes com esquizofrenia e em uso de antipsicóticos atípicos por meio do SUS (17,4%) do que a hospitalização psiquiátrica (11,0%). Em se tratando de recursos financeiros, a hospitalização psiquiátrica apresentou um custo médio anual por paciente cerca de três vezes o valor da assistência psiquiátrica em nível ambulatorial (BARBOSA *et al.*, 2018).

Imaginando cenários futuros, cabe ressaltar que os desafios da atenção psicossocial centrado no atendimento comunitário e no indivíduo continuam, pois tanto o SUS quanto a Reforma Psiquiátrica Brasileira permanecem em pleno processo de construção e consolidação (OPAS, 2018).

### **2.3 Assistência farmacêutica no Brasil**

A Assistência Farmacêutica no Brasil, pautada pela Política Nacional de Assistência Farmacêutica (PNAF), cujos objetivos são garantir o acesso e promover o uso racional dos medicamentos, se divide em três componentes: Componente Básico da Assistência Farmacêutica; Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica

(BRASIL, 2010) e Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (BRASIL, 2009; 2010).

O Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF) objetiva disponibilizar medicamentos para agravos mais prevalentes na população e é financiado com recursos tripartite (União, estados e municípios), sendo dispensados aos usuários nas Unidades Básicas de Saúde (UBS). Já o Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (CESAF) visa disponibilizar medicamentos para tratamento de agravos endêmicos e é financiado exclusivamente pelo Ministério da Saúde, sendo dispensados aos usuários por meio das unidades básicas de saúde ou das Secretarias Estaduais de Saúde (SES). Por fim, o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) busca garantir os medicamentos para agravos crônicos, cujos custos de tratamento são mais elevados. O seu financiamento é de responsabilidade da União, estados e Distrito Federal e são dispensados nas Unidades Básicas de Saúde ou nas Secretarias Estaduais de Saúde (BRASIL, 2010).

O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica substituiu, em 2010, o Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional, após inúmeras interpretações e questionamentos sobre o que realmente significava o termo “medicamentos excepcionais” e, posteriormente, “medicamentos de dispensação excepcional ou de alto custo”. O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica surgiu com o objetivo de aprimorar estes conceitos, incorporar medicamentos e ampliar a cobertura e o acesso aos fármacos pelos usuários do SUS (BRASIL, 2009, 2010). O termo “especializado” aperfeiçoou os conceitos praticados e refere-se a todas as ações de saúde necessárias para o cuidado dos pacientes, baseando-se na garantia do tratamento integral (BRASIL, 2010).

Desta forma, o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica foi definido como uma estratégia de acesso a medicamentos no âmbito do SUS, caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), publicados pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2009). Este acesso é feito mediante a abertura de um processo administrativo pelo paciente na unidade de saúde designado pelo gestor estadual. O processo contém informações cadastrais do paciente, documentos que comprovem a necessidade do uso do

medicamento (relatório médico e exames) e o Laudo para Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos - LME (BRASIL, 2010).

Toda a documentação e o Laudo para Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos são analisados e o processo pode ser deferido, indeferido ou devolvido para esclarecimentos, de acordo com critérios estabelecidos pelo PCDT. Em caso de deferimento, o Laudo para Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos origina uma Autorização de Procedimento Ambulatorial de Alta Complexidade/Custo (APAC). A APAC é um instrumento específico para autorização, cobrança e informações gerenciais dos procedimentos de alta complexidade/custo e do fornecimento de medicamentos especializados realizados pelas unidades prestadoras de serviços cadastradas no Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA) do SUS. A APAC apresenta um controle individualizado dos pacientes, utiliza a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, décima revisão (CID-10), para identificação da doença e, entre outros, estabelece as quantidades máximas para todos os procedimentos e medicamentos (BRASIL, 2010). Mensalmente, as Secretarias Estaduais de Saúde enviam ao Departamento de Informática do SUS (DATASUS) as informações, via APAC, dos procedimentos e medicamentos autorizados. Após consolidação, os dados são disponibilizados pelo Ministério da Saúde.

Os gastos do Ministério da Saúde com programas de medicamentos aumentaram 252% entre 2002 a 2007, sendo o mais expressivo com os fármacos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, excluindo da análise aqueles de uso exclusivo hospitalar e para o tratamento de câncer. Esse aumento é ainda mais impactante quando se compara com o crescimento de 9,6% do gasto em saúde no período de 2002 a 2006 (VIEIRA, 2009). Neste mesmo período, de 2002 a 2007, o maior gasto foi atribuído à doença renal crônica e à prevenção da rejeição de órgãos. Já em 2007, o segundo maior gasto (14,8%) foi atribuído à esquizofrenia (CARIAS *et al.*, 2011).

### **2.3.1 Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT)**

Os PCDT são ferramentas importantes, construídos na lógica da integralidade do tratamento medicamentoso, visando tornar transparentes as linhas de cuidados

assistenciais para cada doença, em todas as suas fases evolutivas, desde o início na atenção básica. Esses protocolos e diretrizes proporcionam o uso racional dos medicamentos e uniformizam os métodos de diagnósticos e monitoramento, a partir das melhores evidências disponíveis para cada agravo ou doença (BRASIL, 2010).

O primeiro protocolo para esquizofrenia foi aprovado pela Portaria da Secretaria de Assistência à Saúde do Ministério da Saúde (SAS/MS) nº 345 de 14 de maio de 2002, e disponibilizava antipsicóticos típicos (clorpromazina e haloperidol), e atípicos (clozapina, olanzapina, quetiapina e risperidona). Posteriormente, foi revogada pela Portaria SAS/MS nº 846 de 31 de outubro de 2002, que incluiu o antipsicótico atípico ziprasidona no elenco (BRASIL, 2010). Atualmente, o PCDT vigorando no Brasil para o tratamento dos pacientes com esquizofrenia foi aprovado em 2013 e preconiza a utilização de qualquer antipsicótico disponível pelo SUS, sem ordem de preferência, com exceção da clozapina, pois este tem a sua indicação voltada para os casos de refratariedade aos demais (BRASIL, 2013a).

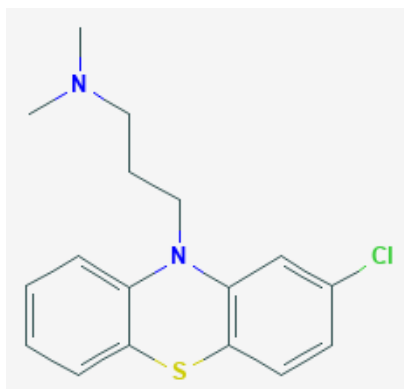
### **2.3.2 Antipsicóticos**

Os antipsicóticos têm se destacado no tratamento da esquizofrenia nos últimos cinquenta anos. Inicialmente prescritos nos estados psicóticos agudos, a sua subsequente utilização para prevenir recaídas conduziu à utilização desses medicamentos para o tratamento em longo prazo (NICE, 2014). Estes fármacos são classificados como antipsicóticos de primeira geração (APG) e antipsicóticos de segunda geração (ASG) ou típicos e atípicos, respectivamente (LEHMAN *et al.*, 2004). No entanto, a generalização destes medicamentos tem sido questionada devido a algumas diferenças quanto a eficácia, os efeitos adversos e outras propriedades farmacológicas (LEUCHT *et al.*, 2009).

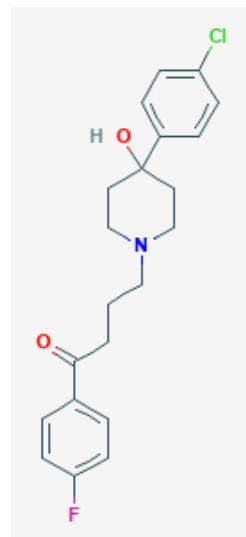
De acordo com o PCDT vigente, no SUS estão disponíveis os antipsicóticos clorpromazina e haloperidol (Figura 1 e Quadro 2), por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica, e os antipsicóticos clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona e ziprasidona (Figura 2 e Quadro 2), por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, para o tratamento dos pacientes com esquizofrenia (BRASIL, 2013a).

**Figura 1.** Estrutura química dos antipsicóticos típicos, A) Clorpromazina e B) Haloperidol, disponíveis no SUS.

A)

Clorpromazina ( C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>S)

B)

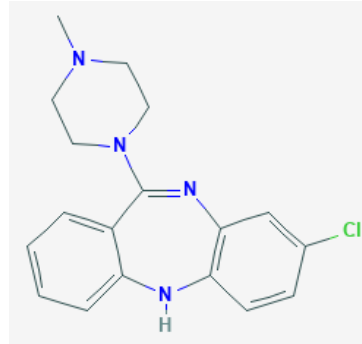
Haloperidol (C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>ClFNO<sub>2</sub>)

Fonte: NCBI, 2021.

Legenda: C, carbono; Cl, cloro; F, flúor; H, hidrogênio; N, nitrogênio; O, oxigênio; S, enxofre.

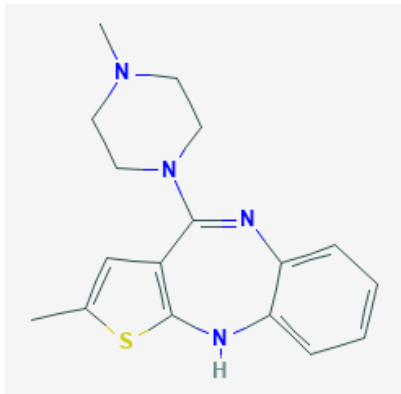
**Figura 2.** Estrutura química dos antipsicóticos atípicos, A) Clozapina; B) Olanzapina; C) Quetiapina; D) Risperidona e E) Ziprasidona, disponíveis no SUS.

A)



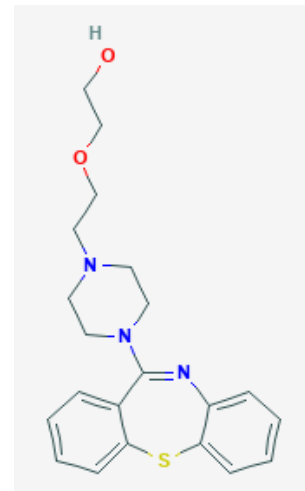
Clozapina (C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>Cl)

B)



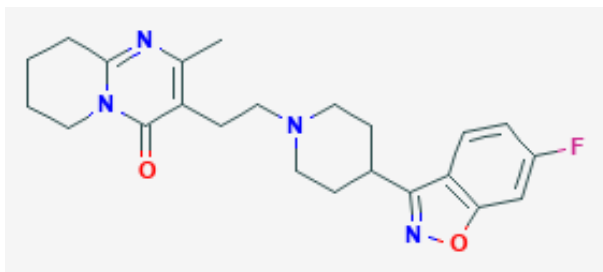
Olanzapina (C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>S)

C)



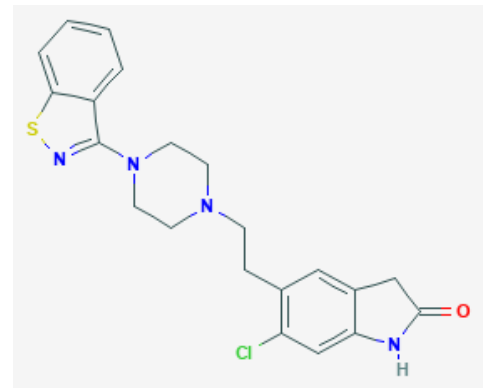
Quetiapina (C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S)

D)



Risperidona (C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>)

E)



Ziprasidona (C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>OS)

Fonte: NCBI, 2021.

Legenda: C, carbono; Cl, cloro; F, flúor; H, hidrogênio; N, nitrogênio; O, oxigênio; S, enxofre.

**Quadro 2.** Antipsicóticos disponíveis no SUS para os pacientes com esquizofrenia, de acordo com o componente da assistência farmacêutica.

Antipsicóticos		Concentração	Forma farmacêutica	Componente da assistência farmacêutica
Típico ou APG	Clorpromazina	25 mg e 100 mg	Comprimido	CBAF
		40 mg/mL	Solução oral	
	Haloperidol	1 mg e 5 mg	Comprimido	
		2 mg/mL	Solução oral	
		50 mg/mL	Solução injetável	
Atípico ou ASG	Clozapina	25 mg e 100 mg	Comprimido	CEAF
	Olanzapina	5 mg e 10 mg		
	Quetiapina	25 mg, 100 mg, 200 mg e 300 mg		
	Risperidona	1 mg, 2 mg e 3 mg		
	Ziprasidona	40 mg e 80 mg	Cápsulas	

Fonte: Adaptado de BRASIL, 2013a.

Legenda: APG, antipsicótico de primeira geração; ASG, antipsicótico de segunda geração; CBAF, Componente Básico da Assistência Farmacêutica; CEAF, Componente Especializado da Assistência Farmacêutica; mg, miligramas; mL, mililitro.

De um modo geral, os antipsicóticos de primeira geração são caracterizados por bloquear, entre outros, os receptores dopaminérgicos e serotoninérgicos no sistema nervoso central - SNC (Figura 1 e Quadro 3) (FRANK *et al.*, 2004; KEEPERS *et al.*, 2020). Estes fármacos são mais eficazes no tratamento dos sintomas positivos em relação aos sintomas negativos (FRANK *et al.*, 2004), mas frequentemente resultam em efeitos adversos como sedação, ganho de peso e sintomas extrapiramidais, como acatisia e discinesia (Quadro 4) (HASAN *et al.*, 2012; FRANK *et al.*, 2004; KEEPERS *et al.*, 2020).

Os antipsicóticos de segunda geração também são caracterizados por bloquearem, entre outros, os receptores dopaminérgicos e serotoninérgicos no sistema nervoso central (Quadro 3) (JIBSON; TANDON, 1998; KEEPERS *et al.*, 2020). Possuem eficácia similar aos antipsicóticos de primeira geração para sintomas positivos e eficácia superior para sintomas negativos (JIBSON; TANDON, 1998). A redução ou a ausência dos sintomas extrapiramidais tem sido uma das maiores vantagens destes medicamentos. Porém, o surgimento de efeitos adversos como ganho de peso e anormalidades sobre os níveis de glicose e colesterol ocorrem entre os atípicos (Quadro 4) (HASAN *et al.*, 2012; JIBSON; TANDON, 1998; KEEPERS *et al.*, 2020).



**Quadro 3.** Propriedades de ligação aos receptores dos antipsicóticos disponíveis no SUS.

Receptores		CLR	HAL	CLZ	OLA	QUE	RIS	ZIP
Dopaminérgicos	D <sub>1</sub>	+	+	+	++	0	+	+
	D <sub>2</sub>	+++	+++	+	++	+	+++	+++
	D <sub>3</sub>	+++	+++	+	++	+	+++	+++
	D <sub>4</sub>	++	+++	++	++	0	++	++
	D <sub>5</sub>	+	++	+	++	0	+	+
Serotoninérgicos	5-HT <sub>1A</sub>	0	0	/	0	/	+	///
	5-HT <sub>2A</sub>	+++	+++	+++	+++	+	++++	++++
	5-HT <sub>2C</sub>	++	0	++	++	0	++	++++
	5-HT <sub>7</sub>	++	+	++	+	+	+++	+++
Histamínicos	H <sub>1</sub>	+++	0	+++	+++	+++	++	++
Muscarínicos	M <sub>1</sub>	++	0	///	+++	+	0	0
Adrenérgicos	α <sub>1</sub>	+++	++	+++	++	++	+++	+++
	α <sub>2</sub>	+	0	+	+	0	+++	+

Fonte: Adaptado de KEEPERS *et al.*, 2020.

Legenda: CLR, clorpromazina; CLZ, clozapina; HAL, haloperidol; OLA, olanzapina; NA, não foi avaliado; QUE, quetiapina; RIS, risperidona; ZIS, ziprasidona; +++++, ligação muito forte; +++, ligação forte; ++, ligação moderada; +, ligação fraca; 0, ligação fraquíssima ou insignificante. Para agonistas parciais, / é usado para denotar valores de ligação relativa.

**Quadro 4.** Principais efeitos adversos dos antipsicóticos disponíveis no SUS.

Efeitos adversos	CLR	HAL	CLZ	OLA	QUE	RIS	ZIP
Acatisia	++	+++	0	0/(+)	0/(+)	0/++	0/(+)
Discinesia tardia	+++	+++	0	(+)	?	(+)	?
Convulsões	++	+	++	0	0	0	0
Prolongamento QT	+++	+	(+)	(+)	(+)	(+)	++
Anormalidades com glicose	++	(+)	+++	+++	++	++	0
Anormalidades com lipídios	+	(+)	+++	+++	++	++	0
Constipação	NA	+	+++	++	+	++	0
Hipotensão	NA	++	(+)	(+)	++	++	0
Agranulocitose	NA	0/(+)	+	0/(+)	0/(+)	0/(+)	0/(+)
Ganho de peso	++	+	+++	+++	++	++	(+)
Elevação de prolactina	+	+++	0	(+)	(+)	++	0
Galactorréia	NA	++	0	+	0	++	0
Dismenorreia	NA	++	0	+	(+)	++	(+)
Sedação	+++	+	+++	+/++	++	+	0/(+)
Síndrome neuroléptica maligna	NA	+	(+)	(+)	(+)	(+)	?

Fonte: Adaptado de HASAN *et al.*, 2012 e KEEPERS *et al.*, 2020.

Legenda: CLR, clorpromazina; CLZ, clozapina; HAL, haloperidol; OLA, olanzapina; NA, não foi avaliado; QUE, quetiapina; QT, curva Q e curva T de despolarização e repolarização do ventrículo cardíaco, que pode ser visto no exame de eletrocardiograma; RIS, risperidona. ZIS, ziprasidona; 0, nenhum risco; (+), ocasionalmente pode não ser diferente ao placebo; +, suave (menos 1%); ++, às vezes (menos 10%); +++, frequentemente (>10%); ?, falta de dados. Ganho de peso durante 6-10 semanas: +: baixo (0-1,5kg); ++: médio (1,5-3kg); +++: alto (>3kg).

Com relação aos gastos com os antipsicóticos atípicos disponíveis no SUS, em 2008, estes fármacos representaram 10,6% do orçamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, somente a olanzapina correspondeu a 64,9% destes recursos (BRASIL, 2010). Entre 2000 a 2010, os antipsicóticos atípicos foram responsáveis pela maior parte (79,7%) dos gastos com o tratamento dos pacientes com esquizofrenia pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica e a olanzapina foi o de maior gasto entre os antipsicóticos atípicos, ao passo que a risperidona foi o de menor. Estes também foram os antipsicóticos de segunda geração mais dispensados nos SUS para os pacientes com esquizofrenia durante esse período (BARBOSA *et al.*, 2018).

### 2.3.2.1 Eficácia, efetividade e segurança dos antipsicóticos

Ao longo do tempo, muito tem se pesquisado sobre os riscos e os benefícios dos antipsicóticos. Alguns estudos apontam que há poucas diferenças quanto a eficácia entre os atípicos, com uma leve tendência favorável a olanzapina e a risperidona, sendo a clozapina mais indicada para os casos refratários aos demais. Contudo, a maior divergência entre eles está relacionado com a especificidade das reações adversas de cada um (ASENJO LOBOS *et al.*, 2010; ASMAL *et al.*, 2013; GREENBERG; CITROME, 2007; KOMOSSA *et al.*, 2010; 2011).

Os eventos adversos são um aspecto crucial na farmacoterapia dos pacientes com esquizofrenia, pois muitas vezes impactam na adesão do paciente ao tratamento (LEHMAN *et al.*, 2004). Para otimizar a resposta clínica e a adesão do paciente, a seleção dos antipsicóticos deve ser individualizada, levando em consideração as suas diferenças quanto aos efeitos adversos (ASENJO LOBOS *et al.*, 2010; ASMAL *et al.*, 2013; GREENBERG; CITROME, 2007; KOMOSSA *et al.*, 2010; 2011). A orientação e a conscientização do indivíduo quanto à importância da sua adesão está associado a um menor risco de internação psiquiátrica e a uma maior otimização e disponibilização dos serviços ambulatoriais da saúde mental (ASCHER-SVANUM *et al.*, 2009).

Estudos observacionais com dados de mundo real também tem sinalizado não haver grandes diferenças de efetividade entre os antipsicóticos, com exceção para as comparações entre os antipsicóticos de segunda geração e os antipsicóticos de primeira geração, e que as maiores causas de descontinuação no uso destes medicamentos demonstram estar relacionados com a tolerabilidade e a segurança destes fármacos (BUOLI *et al.*, 2016; CHEN; McCOMBS; PARK, 2008; HEINTJES *et al.*, 2016; KATONA; CZOBOR; BITTER, 2014; VANASSE *et al.*, 2016).

#### 2.3.2.2 Descontinuação no uso dos antipsicóticos

Com o propósito de avaliar a eficácia e a segurança dos antipsicóticos, o estudo CATIE (*Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness*) considerou como medida principal a descontinuação do tratamento por qualquer causa e como medidas secundárias as razões específicas da descontinuação. Dentre estas razões, têm-se os resultados de eficácia (medido pelos escores de escalas de avaliação clínica e psicológicas, a *Clinical Global Impressions - CGI* e a *Positive and Negative Syndrome Scale - PANSS*), as hospitalizações por exacerbação dos sintomas, a incidência de

eventos adversos, entre outros (LIEBERMAN *et al.*, 2005; STROUP *et al.*, 2003; SWARTZ *et al.*, 2003).

A escala CGI é utilizada para medir a gravidade do transtorno mental, que verifica a situação clínica do paciente na semana que antecede ao momento da avaliação, e a resposta ao tratamento, que estima a alteração da gravidade da doença entre dois momentos distintos durante o tratamento. Cada uma dessas categorias contém cinco domínios que avaliam sintomas positivos, negativos, depressivos, cognitivos e globais em uma escala ordinal de sete pontos (BUSNER; TARGUM, 2007; HARO *et al.*, 2003). Já a escala PANSS é utilizada especificamente para avaliar os sintomas negativos e positivos, sendo composta por 30 parâmetros, divididos em três domínios: sete parâmetros para sintomas positivos, sete para sintomas negativos e 16 para psicopatologia geral. Cada parâmetro é pontuado entre 1 e 7 (KAY; FISZBEIN; OPLER, 1987). Estas escalas já foram traduzidas e validadas na população brasileira e os seus escores são utilizados na prática clínica e como medida de desfecho em pesquisas clínicas (HIGUCHI *et al.*, 2014; LIMA *et al.*, 2007). É válido destacar que o PCDT de esquizofrenia adotou a *British Psychiatric Rating Scale* (BPRS) para avaliar a gravidade e a resposta ao tratamento dos indivíduos com esquizofrenia. A escala BPRS é composta por 18 itens, pontuados entre 0 e 6, preenchida sob relato e observação do paciente (BRASIL, 2013a).

O estudo CATIE foi um ensaio clínico randomizado de 18 meses, em sua fase principal (fase 1), financiado pelo *National Institute of Mental Health* dos Estados Unidos. Segundo seus idealizadores, a escolha da descontinuação do tratamento como objetivo principal foi por ser capaz de integrar os julgamentos de eficácia, segurança e tolerabilidade de pacientes e médicos em uma medida global de eficácia, refletindo a relação entre os benefícios terapêuticos e os efeitos indesejáveis dos antipsicóticos, pois interromper ou trocar o medicamento é muito frequente e um grande problema no tratamento dos pacientes com esquizofrenia (LIEBERMAN *et al.*, 2005; STROUP *et al.*, 2003; SWARTZ *et al.*, 2003). Neste grande ensaio de várias fases, os resultados que mais despertam atenção são: o elevado percentual de descontinuação (até 74%); o reduzido tempo até a descontinuação do tratamento com os antipsicóticos (cerca de seis meses); as maiores diferenças entre os antipsicóticos de segunda geração avaliados nos estudos estarem concernente com os efeitos adversos e a certeza que

os tratamentos com estes medicamentos devem ser individualizados, uma vez que a eficácia e a segurança destes fármacos podem estar significativamente relacionados com o paciente (LIEBERMAN; STROUP, 2011).

A descontinuação do tratamento por qualquer causa também foi utilizada por estudos observacionais, que se propuseram a trabalhar com dados de vida real provenientes de coortes prospectivas ou retrospectivas, com o estimador de Kaplan-Meier e os riscos proporcionais de Cox em suas análises (BUOLI *et al.*, 2016; CHEN; McCOMBS; PARK, 2008; HEINTJES *et al.*, 2016; KATONA; CZOBOR; BITTER, 2014; VANASSE *et al.*, 2016). Assim como no ensaio CATIE (LIEBERMAN *et al.*, 2005; McEVOY; LIEBERMAN; STROUP, 2006; STROUP *et al.*, 2006, 2009), estes estudos observacionais encontraram um percentual superior a 60 de descontinuação no uso dos antipsicóticos em um período que variou de 18 a 36 meses de acompanhamento. Além disso, o tempo mediano para a descontinuação foi de aproximadamente seis a nove meses para o antipsicótico com o maior resultado. E ainda, nem todos os estudos, seja em sua análise principal ou em sua análise exploratória, apresentou diferenças estatisticamente significativas entre olanzapina e risperidona, tanto em percentual quanto em risco (BUOLI *et al.*, 2016; CHEN; McCOMBS; PARK, 2008; HEINTJES *et al.*, 2016; KATONA; CZOBOR; BITTER, 2014; VANASSE *et al.*, 2016).

### 2.3.2.3 Avaliação de desempenho dos antipsicóticos

Uma vez que os antipsicóticos são amplamente recomendados para o tratamento dos pacientes com esquizofrenia (BRASIL, 2013a; HASAN *et al.*, 2012; 2013; LEHMAN *et al.*, 2004; NICE, 2014), que muitos estudos tem demonstrado não haver tanta diferença na eficácia (LIEBERMAN *et al.*, 2005; LIEBERMAN; STROUP, 2011; McEVOY; LIEBERMAN; STROUP, 2006; STROUP *et al.*, 2006, 2009) e na efetividade (BUOLI *et al.*, 2016; CHEN; McCOMBS; PARK, 2008; HEINTJES *et al.*, 2016; KATONA; CZOBOR; BITTER, 2014; VANASSE *et al.*, 2016) entre os antipsicóticos de segunda geração e perante aos resultados previamente publicados quanto ao percentual de dispensação da olanzapina e da risperidona frente aos demais antipsicóticos de segunda geração para os pacientes com esquizofrenia no Brasil e da diferença considerável de gastos entre estes fármacos sob a perspectiva do SUS (BARBOSA *et al.*, 2018), a realização da avaliação de desempenho de tecnologias em saúde (AdTS) surge de forma pertinente e oportuna em prol da sociedade

brasileira. De acordo com a Diretriz Metodológica de Avaliação de Desempenho de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde, a avaliação de desempenho se refere a análise continuada das tecnologias, com o objetivo de disponibilizar à população o que há de mais efetivo e seguro na vida real, maximizando os recursos financeiros empregados, quando se considera a razão custo e benefício (BRASIL, 2017a).

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Avaliar a efetividade da olanzapina e da risperidona disponibilizadas pelo SUS para o tratamento de pacientes com esquizofrenia, por meio de uma coorte de dezesseis anos de seguimento.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Realizar uma análise da descontinuação do tratamento com olanzapina e risperidona disponibilizadas pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica e utilizados pelos pacientes com esquizofrenia entre 2000 e 2015.
- Realizar uma análise dos fatores de risco associados à descontinuação do tratamento com olanzapina e risperidona disponibilizadas pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica e utilizados pelos pacientes com esquizofrenia entre 2000 e 2015.

## 4 MÉTODOS

Visando alcançar os objetivos propostos, foi elaborada uma coorte retrospectiva, proveniente de uma base de dados de âmbito nacional, dos pacientes com esquizofrenia que receberam antipsicóticos atípicos por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica e que utilizaram os serviços psiquiátricos ambulatoriais ou hospitalares do SUS, no período de 2000 a 2015.

### 4.1 Base de dados centrada no paciente e de âmbito nacional

A base de dados foi desenvolvida por meio da técnica de relacionamento probabilístico e determinístico (*linkage*) de todos os registros de três grandes sistemas de informações administrativas do Ministério da Saúde: Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA/SUS), Sistema de Informações Hospitalares (SIH/SUS) e Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM). Elaborada, esta base fornece informações agregadas por paciente, possibilitando a visualização da sua trajetória e da sua linha de cuidado (CHERCHIGLIA *et al.*, 2007; GUERRA JUNIOR *et al.*, 2018).

O Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA) processa informações dos atendimentos realizados em nível ambulatorial provenientes dos seguintes aplicativos de captação dos atendimentos: Autorização de Procedimento Ambulatorial de Alta Complexidade/Custo (APAC), Boletim de Produção Ambulatorial (BPA) e Rede de Ações Ambulatoriais em Saúde (RAAS). A APAC, em especial, é um instrumento específico para autorização, cobrança e informações gerenciais dos procedimentos de alta complexidade/custo e do fornecimento de medicamentos de alto custo/especializados realizados pelas unidades prestadoras de serviços cadastrados no SUS (BRASIL, 2016).

O Sistema de Informações Hospitalares (SIH) processa toda a produção referente ao atendimento do paciente internado provenientes da Autorização de Internação Hospitalar (AIH). A AIH é o instrumento de registro utilizado por todos os gestores e prestadores de serviços do SUS e apresenta como característica a proposta de pagamento por valores fixos dos procedimentos médico-hospitalares. Na Autorização de Internação Hospitalar estão inseridos os materiais utilizados, os procedimentos realizados, os profissionais de saúde envolvidos e a estrutura de hotelaria disponibilizada (BRASIL, 2017b).



O Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) é a base administrativa do Ministério da Saúde que registra todos os óbitos ocorridos no Brasil e o seu documento padrão é a Declaração de Óbito. Entre outros dados, na Declaração de Óbito são fornecidos a data e a causa do óbito, utilizando a CID-10 da Organização Mundial de Saúde (OMS) para a sua identificação (BRASIL, 2001b).

O *linkage* visa encontrar registros para o mesmo paciente em um mesmo arquivo ou em arquivos diferentes e unificá-los com um identificador único em uma base de dados (CHERCHIGLIA *et al.*, 2007; GUERRA JÚNIOR *et al.*, 2018). Ou seja, o relacionamento determinístico e probabilístico destes arquivos é necessário porque os sistemas de informação previamente descritos não estão interligados por um mesmo número identificador pessoal (GUERRA JÚNIOR *et al.*, 2018). Neste processo, a ligação determinística é usada quando os registros são confiáveis e capazes de serem comparados, enquanto a ligação probabilística é usada quando os registros têm problemas de consistência, erros ou informações não declaradas (CHERCHIGLIA *et al.*, 2007).

#### **4.2 Elaboração da coorte dos pacientes com esquizofrenia**

A coorte retrospectiva foi elaborada por meio da base de dados nacional centrada no indivíduo e considerou como critério de inclusão: (i) os pacientes que receberam um ou mais dos antipsicóticos atípicos clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona e ziprasidona; (ii) entre o período de janeiro de 2000 a dezembro de 2014 e (iii) diagnosticados com esquizofrenia, de acordo com a CID-10 (F20.0 - Esquizofrenia paranoide, F20.1 - Esquizofrenia hebefrênica, F20.2 - Esquizofrenia catatônica, F20.3 - Esquizofrenia indiferenciada, F20.4 - Depressão pós-esquizofrênica, F20.5 - Esquizofrenia residual, F20.6 - Esquizofrenia simples e F20.8 - Outras esquizofrenias). Foram excluídos os pacientes que: (i) receberam medicamentos antipsicóticos atípicos, mas apresentavam CID-10 distintos daqueles de esquizofrenia em sua solicitação; (ii) apresentavam idade inferior a 18 anos e (iii) não possuíam, pelo menos, 12 meses de observação na coorte e seis meses de cobertura contínua de qualquer dos antipsicóticos atípicos já descritos.

Esta coorte tem um longo período de acompanhamento, de 01 de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2015, e foi determinado pelos dados disponíveis nas bases de

dados administrativas do Ministério da Saúde. Já a data final de entrada no estudo foi 31 de dezembro de 2014, com o propósito de dar ao paciente a chance de ser seguido, tanto pelo uso de serviços ambulatoriais e hospitalares quanto pelos antipsicóticos atípicos disponibilizados pelo SUS, por no mínimo 12 meses.

A opção por considerar uma cobertura contínua de antipsicóticos por pelo menos seis meses teve o objetivo de analisar os indivíduos que aderiram mais à farmacoterapia, não contando com os pacientes que usaram eventualmente os antipsicóticos atípicos. É válido lembrar que o diagnóstico da esquizofrenia exige tempo, não sendo realizado apenas com um sinal ou um sintoma, mas o uso destes fármacos, em muitas situações, ocorre de forma imediata. Ademais, durante o período desta coorte, cada APAC podia cobrir até três meses de dispensação dos medicamentos. Com este critério, seria garantido pelo menos duas APAC para cada indivíduo.

Pensando na data final de entrada no estudo, no período mínimo de cobertura contínua de antipsicóticos e na história natural da esquizofrenia, a proposta foi conduzir este trabalho com aqueles pacientes com maiores possibilidades de já possuírem o seu diagnóstico concluído e que fossem usuários mais dependentes do SUS.

Na sequência, foi realizada uma análise pareada um para um (1:1) de pares combinados por presença de internação psiquiátrica (sim vs. não), ano de entrada (primeiro recebimento do antipsicótico atípico de 2000 a 2014), sexo (masculino vs. feminino) e idade em anos no momento do primeiro recebimento do antipsicótico atípico (de 2000 a 2014) entre os indivíduos que entraram na coorte com olanzapina ou risperidona. Quando mais de um paciente em qualquer grupo foi candidato terapêutico para emparelhamento pelas cinco variáveis, a alocação de par foi selecionada aleatoriamente.

A análise pareada foi elaborada pelo método de correspondência de propensão ou *escore de propensão (propensity score matching)*, definido como a probabilidade de se atribuir um elemento a qualquer grupo de tratamento ou controle (intervenção ou comparador) dado um conjunto de covariáveis observadas. Em outras palavras, a ideia é reduzir o risco de viés de seleção devido às diferenças entre os grupos tratamento e controle, equacionando-os com base em algumas possíveis variáveis

confundidoras, que poderiam interferir na estimativa de efeito de uma determinada tecnologia (ROSENBAUM; RUBIN, 1983).

### **4.3 Descontinuação do tratamento e fatores de risco associados**

#### **4.3.1 Variáveis**

A descontinuação do tratamento foi a medida principal deste estudo, determinado pela internação psiquiátrica ou óbito por qualquer causa. O início do seguimento do paciente na coorte aconteceu pela data da primeira dispensação do antipsicótico atípico (olanzapina ou risperidona) e considerou a intenção de tratar (*intention to treat* - ITT), prosseguindo até o surgimento da internação psiquiátrica ou do óbito, o que ocorresse primeiro. A censura foi caracterizada como a perda de seguimento ou a data do término da coorte (censura à direita) em 31 de dezembro de 2015.

A opção pela abordagem da intenção de tratar foi pensando que este estudo seria conduzido com usuários mais dependentes do SUS e que fizessem o uso dos antipsicóticos atípicos de forma mais contínua ao longo do tempo, uma vez que os critérios de inclusão e exclusão desta coorte favoreceram a presença destes pacientes. Além disso, pode-se dizer também que a abordagem por intenção de tratar contribuiu para que não houvesse redução na população do estudo.

Conforme dito anteriormente, a descontinuação do tratamento tem sido utilizada em estudos experimentais e observacionais como forma de avaliar a relação entre os benefícios terapêuticos e os efeitos indesejáveis dos antipsicóticos, apresentando determinados eventos como marcadores. Para este estudo, optou-se pela descontinuação do tratamento considerando que os indivíduos desta coorte eram usuários mais dependentes da assistência à saúde mental disponível no SUS, em nível ambulatorial e hospitalar, e utilizavam os antipsicóticos mais continuamente durante o tratamento. Além disso, optou-se por uma postura mais conservadora na escolha dos eventos, considerando internação psiquiátrica ou óbito por qualquer causa. A internação psiquiátrica foi utilizada partindo do pressuposto de que o paciente fora internado para obter melhor controle dos sintomas da esquizofrenia, o que sugere uma possível falha no tratamento. Enquanto o óbito por qualquer causa foi adotado pela impossibilidade de definir, na maioria dos casos, se ocorrera em

decorrência das consequências da esquizofrenia ou do seu acompanhamento e cuidado.

A decisão de se avaliar a descontinuação do tratamento segundo os medicamentos de entrada do usuário, olanzapina ou risperidona, foi devido aos resultados previamente publicados, em uma coorte nacional com onze anos de acompanhamento, onde estes dois antipsicóticos atípicos foram os mais dispensados no SUS, embora apresentassem custos completamente antagônicos (BARBOSA *et al.*, 2018). Contudo, ao se considerar todos os antipsicóticos atípicos disponibilizados pelo SUS no início da elaboração da coorte, aumentou-se a possibilidade de não haver perdas de pacientes, diante de todos os critérios de inclusão e exclusão e do pareamento de escore de propensão que se sucederam.

As análises consideraram as variáveis independentes demográficas (sexo, faixa etária, região geográfica de residência e ano de entrada no estudo) e clínicas [diagnóstico primário (CID-10) de entrada no estudo, razão de uso dos antipsicóticos atípicos, persistência no uso dos antipsicóticos por 24 meses, ano da internação psiquiátrica, atendimento psiquiátrico prévio e presença de comorbidades]. A razão do tempo de uso dos antipsicóticos atípicos (clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona e ziprasidona) foi calculada dividindo o número de meses em que o antipsicótico foi dispensado pelo tempo do paciente na coorte. Já as comorbidades foram identificadas por meio do índice desenvolvido por Charlson *et al.* (1987) e atualizado por Quan *et al.* (2005).

Charlson *et al.* (1987) desenvolveram um método para classificar as comorbidades que tendem a impactar na vida do paciente ao longo do tempo por meio das condições clínicas registradas em prontuários médicos, e tem sido amplamente utilizado para identificar comorbidades em estudos longitudinais (CHARLSON *et al.*, 1987; QUAN *et al.*, 2005). No decorrer dos anos, vários pesquisadores se concentraram em aprimorar o algoritmo proposto por Charlson *et al.*, até que Quan *et al.* utilizaram a CID-10 para definir e validar esta metodologia em bases de dados administrativos (QUAN *et al.*, 2005).

### 4.3.2 Análise estatística

As variáveis contínuas foram descritas em medidas de tendência central (média e mediana) e dispersão (desvio-padrão e intervalo interquartil) e as variáveis categóricas em números absolutos e proporções. Os dados foram apresentados em gráficos e tabelas.

A análise da descontinuação do tratamento e do tempo até o evento (internação psiquiátrica ou óbito) foi conduzida segundo o método de Kaplan-Meier, e a comparação entre as diferentes curvas do tempo estratificadas segundo as variáveis independentes foi realizada usando o teste de hipóteses log-rank. A escolha do método de Kaplan-Meier foi devido a sua capacidade de estimar a função de sobrevivência considerando os indivíduos acompanhados até a ocorrência do evento e aqueles que foram censurados, por perda de seguimento ou devido ao fim da coorte (CARVALHO, *et al.*, 2011; KAPLAN; MEIER, 1958).

A estimativa do efeito de cada variável relacionado com a progressão até o evento foi desenvolvido pelo modelo dos riscos proporcionais de Cox. As variáveis com nível de significância inferiores a 20% ou com relevância clínica foram incluídas na análise multivariada, uma vez que a coorte utilizada neste estudo foi oriunda de bases de dados administrativos. Na sequência, foi utilizado uma abordagem de regressão que se inicia com todos os preditores de uma só vez (*backward-stepwise*), permanecendo as variáveis com  $p < 0,05$ . Tanto para a análise univariada quanto para a multivariada, foi utilizado um intervalo de confiança de 95%. Por fim, pela análise de resíduos de Schoenfeld, foi possível verificar a proporcionalidade dos riscos de cada variável ao longo do tempo, certificando a adequação do modelo multivariado proposto ao final das observações (CARVALHO, *et al.*, 2011).

Todas as análises foram realizadas no *Microsoft Excel Office 2010* (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA), no *MySQL 5.5 Database Management System* (Oracle Corporation, Redwood, CA, USA) e no *R Program 4.0.1* (R Core Team 2020, Vienna, Austria).

### **4.3.3 Questões éticas**

O estudo proposto integra o projeto de investigação “Avaliação epidemiológica, econômica e de trajetórias assistenciais de procedimentos de alto custo no SUS: utilização de base de dados centrada no paciente a partir da integração de registros dos sistemas de informação em saúde”, que foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (Parecer No. CAAE - 44121315.2.0000.5149 em 20 de maio de 2015 e emenda em 28 de setembro de 2017).

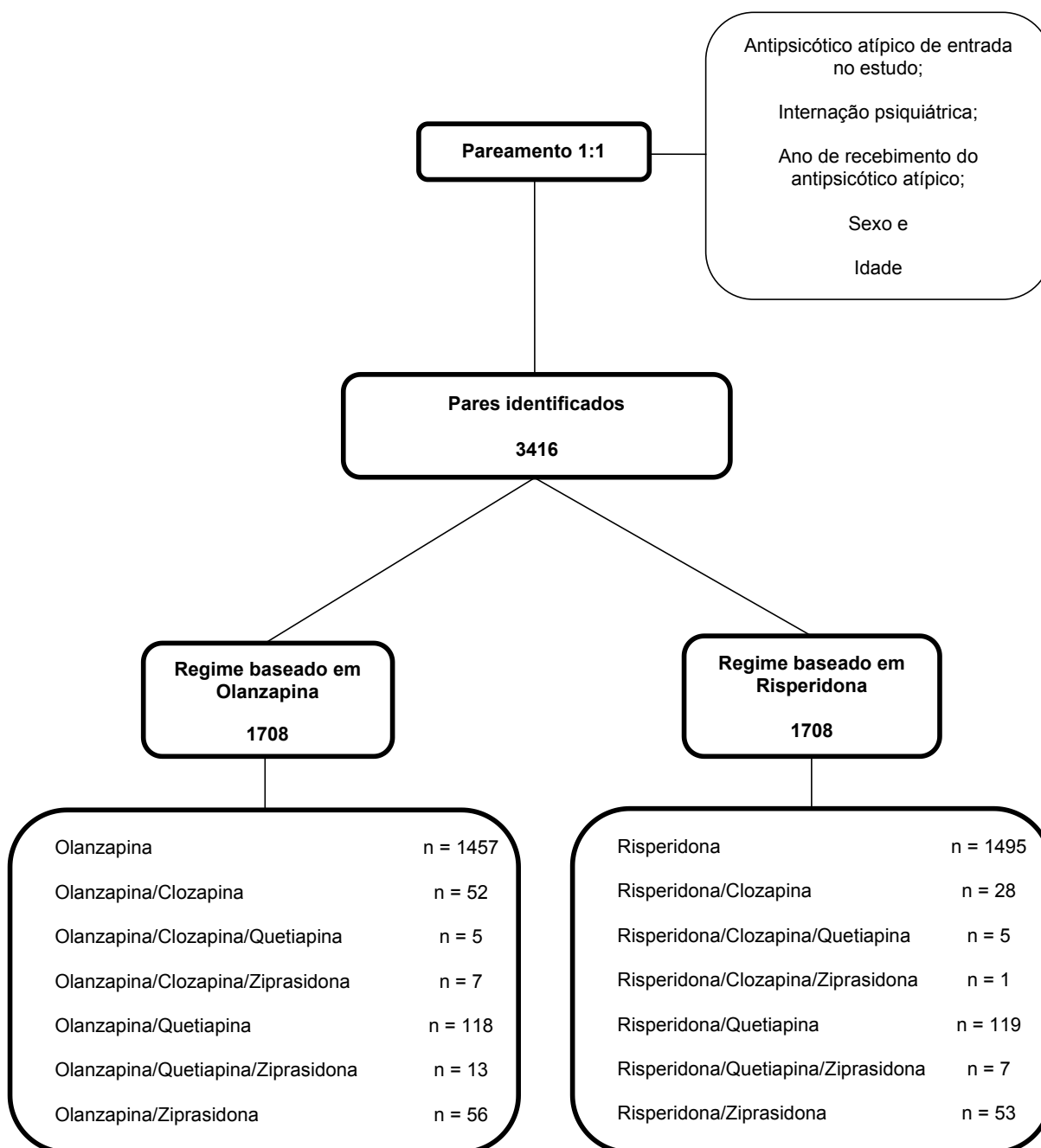
## **5 RESULTADOS**

### **5.1 População incluída no estudo**

Foram incluídos 3.416 pares de pacientes na coorte, sendo 1.708 que utilizaram o regime terapêutico baseado em olanzapina (isto é, que iniciaram a farmacoterapia com o antipsicótico atípico olanzapina, considerando a intenção de tratar) e 1.708 o regime terapêutico baseado em risperidona. Considerando a população total deste estudo (3.416), 2.952 pacientes (86,4%) permaneceram com registros de uso exclusivo do mesmo antipsicótico atípico de entrada em todo o período de acompanhamento, sendo 1.457 (85,3%) com olanzapina e 1.495 (87,5%) com risperidona (Figura 3).

Os demais pacientes (464), sendo 251 no regime terapêutico baseado em olanzapina e 213 no regime terapêutico baseado em risperidona, também possuíam registros dos outros antipsicóticos atípicos (clozapina, quetiapina e ziprasidona) disponibilizados pelo SUS em algum momento do tempo durante o período de acompanhamento. Dentre aqueles que iniciaram o estudo com olanzapina, 118 também possuíam registros de quetiapina durante o período de acompanhamento; 56 possuíam o de ziprasidona; 52 de clozapina; 13 de quetiapina e ziprasidona; sete de clozapina e ziprasidona e cinco de clozapina e quetiapina. Por outro lado, dentre aqueles que iniciaram o estudo com risperidona, 119 também possuíam registros de quetiapina durante o período de acompanhamento; 53 possuíam o de ziprasidona; 28 de clozapina; sete de quetiapina e ziprasidona; cinco de clozapina e quetiapina e um de clozapina e ziprasidona (Figura 3).

**Figura 3.** Fluxograma do estudo (Brasil, 2000-2015; n = 3416).



A maioria dos pacientes (53,4%) estava com idade entre 18 e 45 anos, com média de 44,8 (desvio padrão = 16,9) anos e mediana de 44 (primeiro Intervalo interquartil = 30; terceiro intervalo interquartil = 58) anos; residia na região sudeste (64,5%) do país e foram diagnosticados com esquizofrenia paranoide - F20.0 (74,3%) no momento de entrada na coorte. A média anual de pacientes que utilizaram antipsicóticos atípicos aumentou durante o período de acompanhamento e a maioria das internações psiquiátricas (54,9%), como evento ou não, ocorreu entre 2000 e 2007 (Tabela 1).

**Tabela 1.** Características demográficas e clínicas da população em estudo (Brasil, 2000-2015; n = 3416).

Características	Total (n = 3416)		Olanzapina (n = 1708)		Risperidona (n = 1708)	
	n	%	n	%	n	%
<b>Sexo</b>						
Feminino	1704	49,9	852	49,9	852	49,9
Masculino	1712	50,1	856	50,1	856	50,1
<b>Faixa etária na entrada do estudo (anos)</b>						
18-25	526	15,4	263	15,4	263	15,4
26-35	672	19,7	336	19,7	336	19,7
36-45	626	18,3	313	18,3	313	18,3
46-55	594	17,4	297	17,4	297	17,4
56-65	510	14,9	255	14,9	255	14,9
>65	488	14,3	244	14,3	244	14,3
<b>Região geográfica (entrada do estudo)</b>						
Centro-Oeste	278	8,1	187	10,9	91	5,3
Nordeste	385	11,3	192	11,2	193	11,3
Norte	53	1,6	36	2,1	17	1,0
Sudeste	2203	64,5	1054	61,7	1149	67,3
Sul	497	14,5	239	14,0	258	15,1
<b>Período de entrada no estudo</b>						
2000-2003	488	14,3	244	14,3	244	14,3
2004-2007	786	23,0	393	23,0	393	23,0
2008-2011	1114	32,6	557	32,6	557	32,6
2012-2014	1028	30,1	514	30,1	514	30,1
<b>Diagnóstico primário (CID-10) na entrada do estudo</b>						
Esquizofrenia paranoide (F20.0)	2539	74,3	1269	74,3	1270	74,4
Esquizofrenia hebefrênica (F20.1)	87	2,5	45	2,6	42	2,5
Esquizofrenia catatônica (F20.2)	17	0,5	10	0,6	7	0,4
Esquizofrenia indiferenciada (F20.3)	65	1,9	37	2,2	28	1,6
Depressão pós-esquizofrênica (F20.4)	15	0,4	8	0,5	7	0,4
Esquizofrenia residual (F20.5)	151	4,4	78	4,6	73	4,3
Esquizofrenia simples (F20.6)	319	9,3	148	8,7	171	10,0
Outras esquizofrenias (F20.8)	223	6,5	113	6,6	110	6,4
<b>Período da internação psiquiátrica</b>						
2000-2003	1150	33,7	553	32,4	597	35,0
2004-2007	724	21,2	369	21,6	355	20,8
2008-2011	677	19,8	345	20,2	332	19,4
2012-2014	865	25,3	441	25,8	424	24,8
<b>Atendimento psiquiátrico prévio</b>	2874	84,1	1419	83,1	1455	85,2
<b>Persistência no uso de antipsicótico atípico por 24 meses</b>	978	28,6	527	30,8	451	26,4
<b>Presença de comorbidade</b>	320	9,4	153	9,0	167	9,8

CID-10 = Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, décima revisão

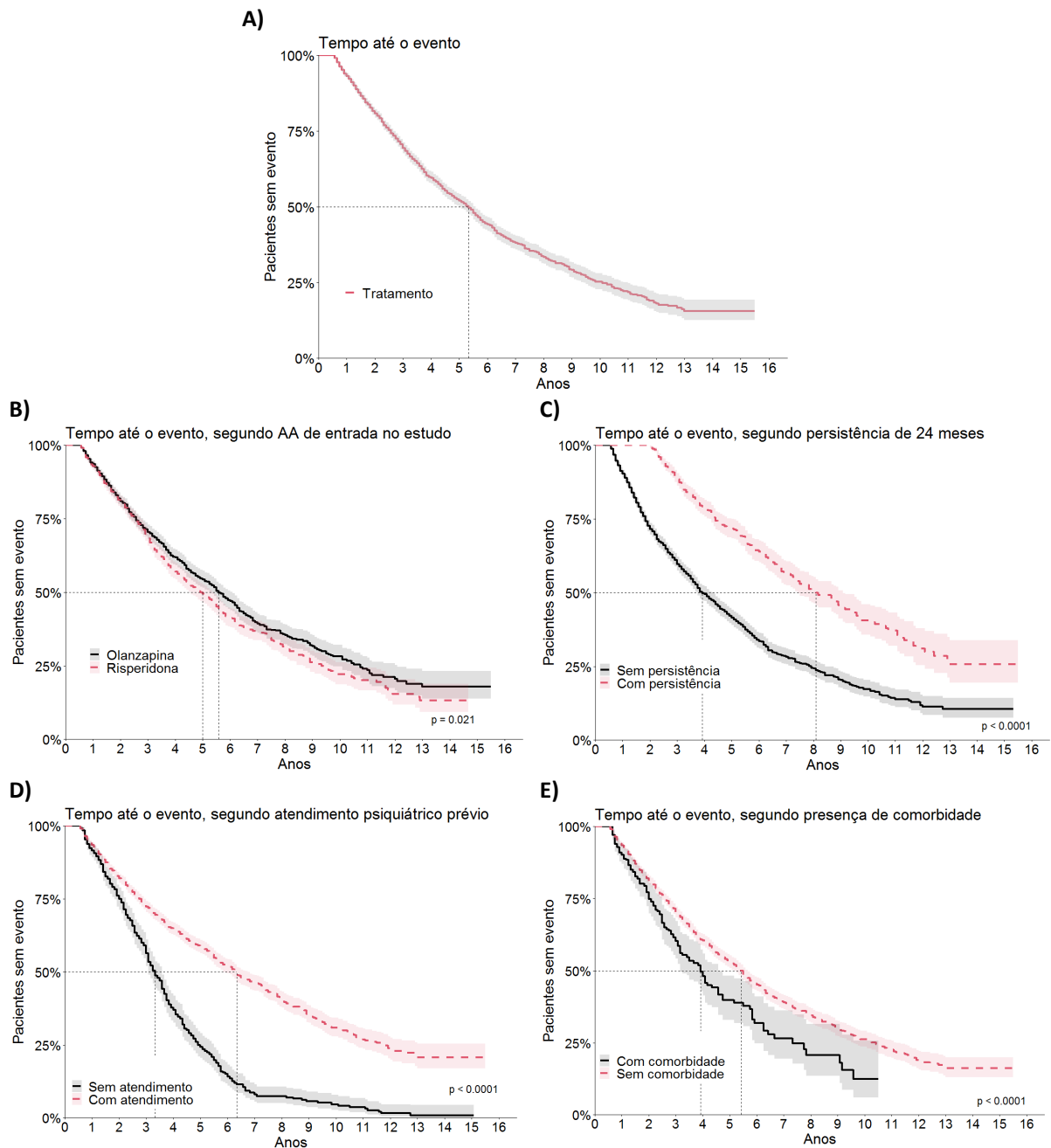
## 5.2 Descontinuação do tratamento

O tempo mediano até a descontinuação por internação psiquiátrica ou óbito dos pacientes foi de 63 meses (cinco anos e três meses). Os indivíduos que utilizaram olanzapina apresentaram um tempo mediano de 66 meses (cinco anos e seis meses), ao passo que este tempo foi de 59 meses (cerca de cinco anos) para aqueles que utilizaram risperidona. As representações gráficas do tempo até o evento de acordo



com o uso de antipsicótico atípico e com variáveis explicativas clinicamente relevantes e estatisticamente significativas podem ser vistas na Figura 4.

**Figura 4.** Estimador de Kaplan-Meier para a descontinuação do tratamento (tempo até internação psiquiátrica ou óbito) após o uso de antipsicótico atípico por toda a população e segundo variáveis clínicas relevantes e estatisticamente significativas, em uma coorte de 16 anos, segundo: A) população total; B) antipsicótico atípico de entrada no estudo; C) persistência de 24 meses; D) atendimento psiquiátrico prévio e E) presença de comorbidade (Brasil, 2000-2015; n = 3416).



AA = antipsicótico atípico; valor p = obtido pelo teste log-rank

Ao final do período de acompanhamento deste estudo, 84,4% dos pacientes descontinuaram o tratamento (percentual de continuação = 15,6; IC de 95% = 12,7 a 19,3). Este percentual foi de 82,1 (percentual de continuação = 17,9; IC de 95% = 13,9 a 23,2) para os indivíduos com olanzapina e 86,8 (percentual de continuação = 13,2; IC de 95% = 9,2 a 18,8) para aqueles com risperidona ( $p = 0,02$ ). Considerando os primeiros 24 meses desta coorte, 19,2% (percentual de continuação = 80,8; IC de 95% = 79,4 a 82,2) dos pacientes descontinuaram o uso dos antipsicóticos atípicos. Este percentual foi de 19,1 (percentual de continuação = 80,9; IC de 95% = 78,9 a 82,9) para aqueles com olanzapina e 19,3 (percentual de continuação = 80,7; IC de 95% = 78,7 a 82,7) para aqueles com risperidona (Figura 4).

### **5.3 Fatores de risco associados com a descontinuação do tratamento**

#### **5.3.1 Análise univariada**

A risperidona como antipsicótico de entrada no estudo apresentou maior internação psiquiátrica, levando a um risco maior de descontinuação do tratamento entre os pacientes (HR = 1,126; IC de 95% = 1,018 a 1,246). Da mesma forma, o período entre 2008 e 2014 foi onde ocorreu mais internações psiquiátricas, contribuindo para maiores riscos de descontinuação de tratamento [HR = 1,372 entre 2008 e 2011 (IC de 95% = 1,182 a 1,592) e HR = 2,013 entre 2012 e 2014 (IC de 95% = 1,762 a 2,301)]. Por outro lado, os pacientes que persistiram no tratamento com antipsicótico atípico por 24 meses apresentaram menos internações psiquiátricas, contribuindo para que houvesse um risco menor de descontinuação do tratamento (HR = 0,382; IC de 95% = 0,338 a 0,431). De modo igual, para quem apresentou atendimento psiquiátrico prévio, resultando em menor risco para a descontinuação do tratamento (HR = 0,431; IC de 95% = 0,384 – 0,484). Já para aqueles que não apresentaram comorbidade durante o período de acompanhamento da coorte, o número menor de óbito foi determinante para um risco menor de descontinuação do tratamento (HR = 0,698; IC de 95% = 0,587 a 0,831) (Tabela 2).

Entre a razão de uso dos antipsicóticos atípicos, a risperidona apresentou um risco maior de descontinuação do tratamento (HR = 1,187; IC de 95% = 1,035 a 1,360). Ao passo que olanzapina (HR = 0,803; IC de 95% = 0,705 a 0,914), quetiapina (HR = 0,420; IC de 95% = 0,257 a 0,684) e clozapina (HR = 0,401; IC de 95% = 0,200 a

0,801) indicaram um risco menor para os pacientes. Nestas variáveis, a quantidade de internação psiquiátrica e de óbito foram bem similares, em sua maioria, o que houve de maior impacto em um medicamento foi o de menor em outro. Contudo, entre aqueles com riscos estatisticamente significativos, o número de pacientes foi o que mais contribuiu para o resultado final (Tabela 2).

**Tabela 2.** Análise univariada: *hazard ratio* para internação psiquiátrica ou óbito, segundo características demográficas e clínicas da população em estudo (Brasil, 2000-2015; n = 3416).

Variável	Total	Evento						HR (IC de 95%)	Valor p
		Total		Óbito		Internação psiquiátrica			
		n	%	n	%	N	%		
<i>Sexo</i>									
Masculino	1712	783	45,7	137	8,0	646	37,7	1,055 (0,954-1,168)	0,296
Feminino	1704	721	42,3	123	7,2	598	35,1	1,0	-
<i>Período de entrada no estudo</i>									
2000-2003	488	349	71,5	45	9,2	304	62,3	1,0	-
2004-2007	786	448	57,0	103	13,1	345	43,9	0,928 (0,804-1,070)	0,302
2008-2011	1114	543	48,7	82	7,4	461	41,4	1,095 (0,949-1,262)	0,213
2012-2014	1028	164	16,0	30	2,9	134	13,0	0,900 (0,736-1,099)	0,301
<i>Diagnóstico primário (CID-10) na entrada do estudo</i>									
Esquizofrenia paranoide (F20.0)	2539	1082	42,6	180	7,1	902	35,5	1,088 (0,971-1,218)	0,144
Esquizofrenia hebefrênica (F20.1)	87	40	46,0	5	5,7	35	40,2	0,900 (0,658-1,233)	0,514
Esquizofrenia catatônica (F20.2)	17	9	52,9	2	11,8	7	41,2	0,970 (0,504-1,870)	0,929
Esquizofrenia indiferenciada (F20.3)	65	21	32,3	5	7,7	16	24,6	0,836 (0,544-1,287)	0,416
Depressão pós-esquizofrênica (F20.4)	15	8	53,3	0	0	8	53,3	1,251 (0,624-2,506)	0,528
Esquizofrenia residual (F20.5)	151	75	49,7	21	13,9	54	35,8	0,930 (0,737-1,173)	0,540
Esquizofrenia simples (F20.6)	319	183	57,4	33	10,3	150	47,0	0,925 (0,791-1,080)	0,323
Outras esquizofrenias (F20.8)	223	86	38,6	14	6,3	72	32,3	0,992 (0,797-1,233)	0,939
<i>Antipsicótico atípico de entrada no estudo</i>									
Risperidona	1708	756	44,3	118	6,9	638	37,4	1,126 (1,018-1,246)	0,021
Olanzapina	1708	748	43,8	142	8,3	606	35,5	1,0	-
<i>Razão do tempo de uso dos antipsicóticos atípicos</i>									
Clozapina	98	46	46,9	8	8,2	38	38,8	0,401 (0,200-0,801)	0,010
Olanzapina	1708	748	43,8	142	8,3	606	35,5	0,803 (0,705-0,914)	<0,001
Quetiapina	267	115	43,1	15	5,6	100	37,4	0,420 (0,257-0,684)	<0,001
Risperidona	1708	756	44,3	118	6,9	638	37,3	1,187 (1,035-1,360)	0,014

Ziprasidona	137	80	58,4	9	6,6	71	51,8	0,537 (0,275-1,049)	0,069
<i>Persistência no uso dos antipsicóticos atípicos por 24 meses</i>									
Sim	978	349	35,7	84	8,6	265	27,1	0,382 (0,338-0,431)	<0,001
Não	2438	1155	47,4	176	7,2	979	40,2	1,0	-
<i>Período da internação psiquiátrica</i>									
2000-2003	1150	499	43,4	152	13,2	347	30,2	1,0	-
2004-2007	724	310	42,8	67	9,3	243	33,6	1,136 (0,984-1,311)	0,081
2008-2011	677	282	41,7	31	4,6	251	37,1	1,372 (1,182-1,592)	<0,001
2012-2014	865	413	47,7	10	1,2	403	46,6	2,013 (1,762-2,301)	<0,001
<i>Atendimento psiquiátrico prévio</i>									
Sim	2874	1101	38,3	250	8,7	851	29,6	0,431 (0,384-0,484)	<0,001
Não	542	403	74,4	10	1,8	393	72,5	1,0	-
<i>Presença de comorbidade</i>									
Não	3096	1363	44,0	204	6,6	1159	37,4	0,698 (0,587-0,831)	<0,001
Sim	320	141	44,1	56	17,5	85	26,6	1,0	-

CID-10 = Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, décima revisão; HR = *hazard ratio*; IC = intervalo de confiança.

### 5.3.2 Análise multivariada

Na análise multivariada, o regime terapêutico com risperidona apresentou maior risco de internação psiquiátrica ou óbito (HR = 1,131; IC de 95% = 1,022 a 1,252). Por outro lado, a razão de uso da clozapina (HR = 0,399; IC de 95% = 0,200 a 0,796) e a ausência de comorbidades (HR = 0,700; IC de 95% = 0,588 a 0,833) foram associados a um risco menor de descontinuação do tratamento (Tabela 3).

**Tabela 3.** *Hazard ratio* para internação psiquiátrica ou óbito: regressão logística multivariada em uma coorte de 16 anos de acompanhamento (Brasil, 2000-2015; n = 3416).

Variável	HR (IC de 95%)	Valor p
Antipsicótico atípico de entrada no estudo (Risperidona)	1,131 (1,022-1,252)	0,017
Razão do tempo de uso da Clozapina	0,399 (0,200-0,796)	0,009
Presença de comorbidade (Não)	0,700 (0,588-0,833)	<0,001

HR = *hazard ratio*; IC = intervalo de confiança.

Por fim, a análise dos resíduos, segundo Schoenfeld, demonstrou que o modelo multivariado apresentou boa adequação, com média próxima de zero e sem violação da premissa de homocedasticidade. Ou seja, nenhuma dessas variáveis (isto é, risperidona como antipsicótico atípico de entrada no estudo, razão de tempo de uso da clozapina e a ausência de comorbidade) rejeitou a hipótese nula de risco proporcional (isto é, não há variação no *hazard ratio*) ao longo do período de acompanhamento da coorte.

### 5.3.3 Análise de sensibilidade

Considerando exclusivamente internação psiquiátrica, o tempo mediano até o evento foi de 67 meses (cinco anos e sete meses). Os indivíduos que utilizaram o regime terapêutico olanzapina apresentaram um tempo mediano de 74 meses (seis anos e dois meses) e aqueles que utilizaram risperidona, 62 meses (cinco anos e dois meses). Ao final do período de acompanhamento, 79,4% [percentual sem evento = (20,6%; IC de 95% = 17,0% a 25,1%)] dos pacientes descontinuaram o uso do antipsicótico atípico devido a internação psiquiátrica. Este percentual foi de 77,1 (22,9%; IC de 95% = 17,9% a 29,3%) para os que utilizaram olanzapina e 82,0 (18,0%; IC de 95% = 13,0% a 25,0%) para os que utilizaram risperidona ( $p = 0,006$ ). O risco para a internação psiquiátrica foi maior entre os pacientes que utilizaram risperidona

e a diferença foi estatisticamente significativa (HR = 1,168; IC de 95% = 1,045 a 1,306;  $p = 0,006$ ).

Considerando exclusivamente o evento óbito, 40,5% [percentual sem evento = (59,5%; IC de 95% = 53,5% a 67,0%)] dos pacientes descontinuaram, sendo 36,3% (63,7%; IC de 95% = 56,5% a 71,8%) para aqueles que utilizaram olanzapina e 44,4% (55,6%; IC de 95% = 45,4% a 68,1%) para os que utilizaram risperidona ( $p = 0,8$ ). O risco para o óbito foi menor entre os pacientes que utilizaram risperidona, mas sem diferença estatisticamente significativa (HR = 0,970; IC de 95% = 0,760 a 1,239;  $p = 0,808$ ) (Tabela 4).

**Tabela 4.** Análise de sensibilidade: *hazard ratio* para internação psiquiátrica ou óbito medidos separadamente na população em estudo (Brasil, 2000-2015;  $n = 3416$ ).

Antipsicótico atípico	Evento			
	Óbito	Valor p	Internação psiquiátrica	Valor p
	HR (IC de 95%)		HR (IC de 95%)	
Risperidona	0,970 (0,760-1,239)	0,808	1,168 (1,045-1,306)	0,006
Olanzapina	1,0	-	1,0	-

HR = *hazard ratio*; IC = intervalo de confiança.

Na análise considerando os pacientes que apresentavam pelo menos 24 meses de persistência no uso dos antipsicóticos atípicos, o tempo mediano até o evento foi de 96 meses, sendo de 106 meses para aqueles que utilizaram olanzapina e de 89 meses para os que utilizaram risperidona. Ao final do período de acompanhamento, 74,3% [percentual sem evento = (25,7%; IC de 95% = 19,5% a 33,8%)] dos pacientes descontinuaram o uso do antipsicótico atípico. Este percentual foi de 72,7% (27,3%; IC de 95% = 19,2% a 38,9%) para os indivíduos que utilizaram olanzapina e 76,5% (23,5%; IC de 95% = 15,0% a 36,7%) para os que utilizaram risperidona ( $p = 0,06$ ). Nesta análise, o risco de internação psiquiátrica ou óbito também foi maior entre os que utilizaram risperidona, mas sem diferença estatisticamente significativa (HR = 1,222; IC de 95% = 0,990 a 1,508;  $p = 0,06$ ).

## 6 DISCUSSÃO

Neste estudo de mundo real, retrospectivo e de âmbito nacional, onde foi possível avaliar o desempenho de tecnologias já incorporadas no SUS, a olanzapina foi mais efetiva do que a risperidona, a longo prazo, no que tange a descontinuação do

tratamento. A olanzapina apresentou um percentual menor e um tempo mediano maior até a descontinuação do tratamento em comparação com a risperidona. O risco para a descontinuação do tratamento entre os pacientes que utilizaram risperidona foi maior em comparação aos que utilizaram olanzapina, tanto na análise univariada quanto na multivariada. Quando os eventos foram observados separadamente, as análises confirmaram a efetividade superior da olanzapina frente a risperidona em se tratando de internação psiquiátrica, mas este resultado não se sustentou em relação ao óbito. Para aqueles pacientes que apresentaram persistência no uso do antipsicótico atípico por pelo menos 24 meses, a efetividade superior da olanzapina frente a risperidona, a longo prazo, não se mostrou estatisticamente significativa.

O tratamento dos pacientes com esquizofrenia consiste no uso de medicamentos antipsicóticos associados a intervenções psicológicas e psicossociais (BRASIL, 2013a; HASAN *et al.*, 2012; 2013; LEHMAN *et al.*, 2004; NICE, 2014). No Brasil, a reabilitação psicossocial dos pacientes com sofrimento ou transtorno mental no SUS é realizado em nível ambulatorial e centrado no indivíduo (BRASIL, 2005) e as hospitalizações psiquiátricas tendem a ser indicadas quando os recursos extra-hospitalares não se mostrarem mais suficientes (BRASIL, 2001a). Sendo assim, a escolha pela descontinuação do tratamento como medida de efetividade considerou que os indivíduos desta coorte seriam usuários mais dependentes da assistência à saúde mental disponíveis no SUS, tanto em nível ambulatorial quanto em nível hospitalar, e estariam utilizando os antipsicóticos atípicos de forma mais contínua durante o tratamento em associação a estes serviços de assistência à saúde mental.

Os desfechos nas pesquisas em saúde devem ser clinicamente relevantes e se basear em resultados a longo prazo, considerando a história natural da doença e os desafios enfrentados pelos tomadores de decisão (LEBOWITZ BD, VITIELLO B, NORQUIST GS., 2003; TUNIS SR, STRYER DB, CLANCY CM., 2003). Por meio dos antipsicóticos e das abordagens psicossociais, o tratamento da esquizofrenia busca eliminar os sintomas dos pacientes e evitar que eles desenvolvam incapacidade a longo prazo, auxiliando-os a levar uma vida de forma produtiva e independente (BRASIL, 2013a; NICE, 2014; NIMH, 2021; LEHMAN *et al.*, 2004). Esta é a estratégia que o Brasil tem buscado no atendimento aos pacientes com transtorno mental nas últimas décadas, por meio da desospitalização destes pacientes e do incentivo ao tratamento



comunitário, com ênfase no atendimento ambulatorial (BRASIL, 2001a; 2005; 2013b; GODMAN *et al.*, 2019; OPAS, 2018; RAZZOUK, 2019). Portanto, é relevante e oportuna a escolha da descontinuação do tratamento por internação psiquiátrica ou óbito como medida de efetividade e reflete a preocupação com o tratamento dos pacientes com esquizofrenia e com outros transtornos mentais que utilizam os antipsicóticos atípicos em sua estratégia terapêutica.

Assim como em alguns ensaios clínicos (ESSOCK *et al.*, 2006; LIEBERMAN *et al.*, 2005) e em estudos observacionais (CHAN *et al.*, 2017; KATONA *et al.*, 2014; NDUKWE *et al.*, 2016), os achados desta coorte também apontaram um tempo maior para a descontinuação do tratamento entre os pacientes que utilizaram olanzapina. Resultado similar também foi observado na análise considerando somente internação psiquiátrica como desfecho. Entretanto, ao contrário dos outros estudos citados, o tempo até o evento nesta coorte foi maior. Uma provável explicação para esta diferença se deve a escolha dos eventos (internação psiquiátrica ou óbito por alguma razão) ter sido mais conservadora. Além disso, os pacientes incluídos, em algum momento do tempo, antes ou após o uso do antipsicótico de entrada no estudo, apresentaram internação psiquiátrica no SUS, sugerindo serem pacientes mais presentes nos serviços públicos de acompanhamento psicossocial e serem mais estáveis. Aliás, foi observado que a maioria dos indivíduos dessa coorte (84,1%) teve registro de atendimento psiquiátrico prévio, e possuir esta condição apresentou menor risco para a descontinuação do tratamento. Portanto, é razoável supor que os indivíduos com atendimento psiquiátrico prévio nesta coorte estiveram mais motivados a manter o acompanhamento ambulatorial e a persistência ao tratamento. De fato, o acompanhamento psicossocial tende a proporcionar uma qualidade de vida melhor ao paciente e, conseqüentemente, mais independência e menos hospitalizações. O SUS dispõe de várias estratégias para o acompanhamento dos pacientes com transtornos mentais em nível ambulatorial, que envolve desde infraestrutura até equipes multidisciplinares qualificadas e dedicadas a este propósito (BRASIL, 2005; 2013b; OPAS, 2018).

A escolha pelos desfechos internação psiquiátrica ou óbito na condução deste estudo pode provocar discussões, uma vez que a descontinuação do tratamento em pacientes com esquizofrenia também tem sido avaliada por meio de eventos como

suspensão, aumento da dose, troca e adição de outro antipsicótico na farmacoterapia em estudos observacionais (CHAN *et al.*, 2017; CHEN *et al.*, 2008; KATONA *et al.*, 2014; NDUKWE *et al.*, 2016). No entanto, cabe ressaltar que o objetivo deste trabalho foi avaliar a descontinuação do tratamento pelos desfechos que podem ser considerados finalísticos para a condição em questão e de grande relevância clínica, inclusive para o paciente. A base de dados centrada no indivíduo que foi utilizada neste estudo é capaz de fornecer outras análises e é possível que em momento oportuno seja realizado uma nova pesquisa considerando desfechos intermediários.

A persistência no uso do antipsicótico atípico por pelo menos 24 meses favoreceu a efetividade de ambos os antipsicóticos nesta coorte, não ocorrendo diferença estatisticamente significativa entre olanzapina e risperidona. Isso está de acordo com os achados de um estudo recente com dados de vida real que avaliou vários antipsicóticos atípicos e concluiu que tratar pacientes com esquizofrenia por mais tempo com antipsicóticos teve mais benefícios clínicos do que não os utilizar (TAIPALE *et al.*, 2020). Além disso, o achado desta coorte também reforça a relevância do acompanhamento dos pacientes com esquizofrenia ao longo do tempo e relativiza a importância de uma possível superioridade de um medicamento frente ao outro, salvo quanto aos possíveis eventos adversos de cada um deles. Esta hipótese foi verificada no estudo de Noordsy *et al.* (2017), onde olanzapina e risperidona apresentaram eficácia semelhante entre pacientes estáveis e em acompanhamento ambulatorial, sem diferenças estatisticamente significativas entre as causas para a descontinuação do tratamento. Em outras análises realizadas nos estudos CATIE também não houve diferença significativa entre olanzapina e risperidona quanto a todas as causas de descontinuação do tratamento, inclusive por falta de eficácia, em pacientes com esquizofrenia crônica (McEVOY *et al.*, 2006; STROUP *et al.*, 2009). Na verdade, parece que ainda não há consenso sobre a eficácia desses dois antipsicóticos (LIEBERMAN; STROUP, 2011), pois alguns estudos apontaram que ambos os fármacos são semelhantes em eficácia, ou seja, melhora nos escores sintomáticos (HUHN *et al.*, 2019), enquanto no CATIE há resultados que sugerem o contrário (LIEBERMAN, 2007). No entanto, dentre as principais conclusões do estudo CATIE, a afirmação de que os antipsicóticos atípicos que foram avaliados, entre eles olanzapina e risperidona, se diferenciam mais pelos seus efeitos adversos do que pela sua eficácia, se destaca (LIEBERMAN; STROUP,

2011). Daí a importância de estudos como este, com longo tempo de acompanhamento e com base na vida real. É válido destacar ainda que, no SUS, os gastos com acompanhamento psiquiátrico ambulatorial são inferiores àqueles com hospitalizações psiquiátricas (BARBOSA *et al.*, 2018), sugerindo maior eficiência na abordagem ambulatorial. No entanto, como já foi afirmado neste mesmo estudo prévio, as políticas públicas e a tomada de decisões devem considerar os gastos juntamente com os resultados e os indicadores de saúde (BARBOSA *et al.*, 2018).

Em dezesseis anos de acompanhamento, o percentual de descontinuação entre os pacientes desta coorte (84,4%) foi consistente com alguns estudos experimentais (ESSOCK *et al.*, 2006; LIEBERMAN *et al.*, 2005; McEVOY *et al.*, 2006, STROUP *et al.*, 2006) e observacionais (CHAN *et al.*, 2017; KATONA; CZOBOR; BITTER, 2014), tanto para os que utilizaram olanzapina (82,1%) quanto para os que utilizaram risperidona (86,8%). No entanto, o período de acompanhamento destes estudos variou de 18 a 36 meses e todos adotaram um número maior de causas de descontinuação, isto é, falta de eficácia, reações adversas, ausência de adesão, dentre outros. Para fins de comparação, ao considerar os primeiros dois anos de acompanhamento desta coorte, o percentual de descontinuação de tratamento foi bem inferior aos dos estudos citados, sendo 19,2% para toda a população, 19,1% para os que utilizaram olanzapina e 19,3% para os que utilizaram risperidona. Estes achados também podem estar relacionados com a possibilidade dos pacientes desta coorte serem acompanhados de forma mais contínua, principalmente em nível ambulatorial, e serem mais estáveis, como já foi descrito anteriormente. Esta possibilidade é reforçada pela análise considerando os indivíduos persistentes por pelo menos 24 meses com os antipsicóticos atípicos, que mostrou, ao final do período de acompanhamento, a redução dos percentuais para 74,3, 72,7 e 76,5, respectivamente. Outro aspecto que chama a atenção é que, na análise entre todos os pacientes desta coorte, a diferença entre os percentuais no grupo olanzapina e no grupo risperidona foi estatisticamente significativa ( $p = 0,02$ ), o que não ocorreu na análise entre os indivíduos persistentes por pelo menos 24 meses com um antipsicótico atípico ( $p = 0,06$ ). Da mesma forma, alguns estudos CATIE também não mostraram significância estatística entre olanzapina e risperidona quanto ao percentual de pacientes que descontinuaram o tratamento (McEVOY *et al.*, 2006; STROUP *et al.*, 2006).

O uso da clozapina em algum momento do tempo e não apresentar comorbidades contribuíram para diminuir o risco de internação psiquiátrica ou óbito e estão em consonância com a literatura. Alguns estudos têm sugerido que a clozapina apresenta eficácia superior no tratamento dos sintomas psicopatológicos entre os pacientes com esquizofrenia resistente à farmacoterapia com outros antipsicóticos, podendo reduzir recaídas e internações psiquiátricas (McEVOY *et al.*, 2006; SWARTZ *et al.*, 2008; VANASSE *et al.*, 2016;). Contudo, o monitoramento durante o uso da clozapina é fortemente recomendado, visando detectar e amenizar seus possíveis efeitos adversos graves (LEUCHT *et al.*, 2009; McEVOY *et al.*, 2006, MELTZER *et al.*, 2003). Assim, alguns protocolos normalmente reservam o uso da clozapina para casos refratários (Brasil, 2013a; KELLY *et al.*, 2018; LEHMAN *et al.*, 2004; MANU *et al.*, 2018; WARNEZ, *et al.*, 2014). Com relação às comorbidades, sabe-se que são mais comuns entre os indivíduos com esquizofrenia do que entre os demais, com grande potencial para trazer complicações à saúde ao longo do tempo e aumentar a taxa de mortalidade destes pacientes (LEHMAN *et al.*, 2004). Desta forma, o antipsicótico atípico escolhido deve levar em consideração o paciente e as suas comorbidades, principalmente os pacientes com esquizofrenia, que cada vez mais estão sendo tratados na comunidade (GODMAN *et al.*, 2014; PARKS *et al.*, 2009).

O presente estudo possui limitações, principalmente por se tratar de uma coorte retrospectiva proveniente de bases de dados administrativas, possibilitando que algumas informações estejam incompletas ou inconsistentes, comum em bases secundárias. Esta condição dificulta obter alguns dados clínicos [isto é, tempo de diagnóstico, dados provenientes da Escala de Síndrome Positiva e Negativa (PANSS), da escala de Impressões Clínicas Globais (CGI), da Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (BPRS) e de segurança, dentre outros], que auxiliariam na compreensão dos motivos da descontinuação do tratamento. Além disso, para este estudo, não temos informações sobre as doses de antipsicóticos atípicos durante o tratamento, incluindo as doses diárias definidas, o que teria ajudado a compreender melhor alguns achados. Possíveis diferenças demográficas e clínicas entre os dois braços do estudo podem ter ocorrido, mas buscou-se minimizar este viés de seleção por meio do pareamento entre cinco das principais variáveis disponíveis nesta coorte e, posteriormente, por meio das análises de sensibilidade. Outra limitação é a ausência de informações sobre o uso dos antipsicóticos típicos pelos pacientes deste estudo,

registro não contemplado nesta base de dados. Ademais, o potencial de descontinuação do tratamento nos primeiros meses foi subestimado quando se optou por ser conservador e considerou o tempo mínimo de uso do antipsicótico atípico por pelo menos seis meses.

No entanto, apesar das limitações, os resultados deste estudo são robustos, pois são provenientes de uma grande base de dados de âmbito nacional, com longo período de acompanhamento e desfechos de relevância clínica e para os pacientes (internação psiquiátrica e óbito) considerando a condição, fornecendo evidência de mundo real. Os resultados apresentados podem colaborar com achados oriundos de estudos experimentais, que geralmente trabalham com amostras selecionadas, ambiente de pesquisa controlado e um tempo menor de acompanhamento. Além disso, esta base de dados utilizada neste trabalho também gerou uma série de outros estudos que podem auxiliar nas decisões de tratamento, investimento e desinvestimento no SUS (BARBOSA *et al.*, 2018; GODOI *et al.*, 2018; GOMES *et al.*, 2016; 2020; LEMOS *et al.*, 2018; MAIA DINIZ *et al.*, 2018; SANTOS *et al.*, 2019).

## **7 CONCLUSÕES**

Nesta avaliação de desempenho, proveniente de uma coorte aberta, pareada, de âmbito nacional e longo período de acompanhamento, a olanzapina demonstrou efetividade superior em relação à risperidona, considerando toda a população do estudo e também quando incluído apenas os pacientes que apresentaram internação psiquiátrica como evento. Contudo, esta superioridade não se sustentou diante do óbito e entre aqueles pacientes que tiveram persistência de pelo menos 24 meses no uso dos antipsicóticos atípicos.

Os resultados deste estudo sugerem que os pacientes estavam em acompanhamento contínuo em nível ambulatorial e demonstraram ser mais estáveis, o que é benéfico quando se pensa nas novas abordagens psicossociais propostas pela reforma psiquiátrica brasileira e na questão econômica para os sistemas de saúde, uma vez que tende a economizar recursos financeiros. Porém, o grande percentual de pacientes que descontinuaram o tratamento demonstra o quanto de atenção e cuidado a sociedade e os tomadores de decisão precisam dispensar aos pacientes com esquizofrenia ou outros transtornos mentais.

Estudos posteriores poderiam ser realizados com o propósito de verificar a eficiência da olanzapina e da risperidona no tratamento dos pacientes com esquizofrenia, diante dos resultados encontrados neste estudo e em publicação anterior. Cabe destacar que estudos observacionais oriundos de grandes bases de dados de mundo real colaboram com os estudos experimentais na consolidação do conhecimento e devem ser estimulados, em prol dos tomadores de decisão, dos pacientes e da sociedade.

## REFERÊNCIAS

ALMEIDA-FILHO, N. *et al.* Brazilian multicentric study of psychiatric morbidity. Methodological features and prevalence estimates. **The British journal of psychiatry: the journal of mental science**, v. 171, p. 524–529, dez. 1997.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®)**. [S.l.]: American Psychiatric Pub, 2013.

ANDRADE, L. *et al.* Prevalence of ICD-10 mental disorders in a catchment area in the city of São Paulo, Brazil. **Social psychiatry and psychiatric epidemiology**, v. 37, n. 7, p. 316–325, 2002.

ASCHER-SVANUM, H. *et al.* Medication adherence levels and differential use of mental-health services in the treatment of schizophrenia. **BMC research notes**, v. 2, p. 6, 12 jan. 2009.

ASENJO LOBOS, C. *et al.* Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. **Cochrane database of systematic reviews**, n. 11, p. CD006633, 10 nov. 2010.

ASMAL, L. *et al.* Quetiapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. **Cochrane database of systematic reviews**, n. 11, p. CD006625, 18 nov. 2013.

BARBOSA, W. B. *et al.* 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, out. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Lei nº 10.216, de 6 de abril de 2001a. Dispõe sobre a proteção e os direitos das pessoas portadoras de transtornos mentais e redireciona o modelo assistencial em saúde mental. Available at URL: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/leis\\_2001/l10216.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/leis_2001/l10216.htm).

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Manual de procedimento do sistema de informações sobre mortalidade. - 1. ed. - Brasília, 2001b. 36 p. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/sis\\_mortalidade.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/sis_mortalidade.pdf). Acesso em: 04 mar. 2018.

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, novembro de 2005. Disponível em: <[https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/Relatorio15\\_anos\\_Caracas.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/Relatorio15_anos_Caracas.pdf)>. Acesso em: 16 fev. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria no 2.981 de 26 de novembro de 2009. Aprova o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, n. 229 de 1 dez. 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Da excepcionalidade às linhas de cuidado: o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Série B. Textos Básicos de Saúde. 262 p. 2010. Disponível em:<[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/excepcionalidade\\_linhas\\_cuidado\\_ceaf.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/excepcionalidade_linhas_cuidado_ceaf.pdf)>. Acesso em: 10 maio 2014.

BRASIL. Portaria nº 364, de 9 de abril de 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Esquizofrenia. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, abr de 2013a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Saúde mental, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Cadernos de Atenção Básica, n. 34 – Brasília: **Ministério da Saúde**, 2013b. 176 p.: il.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Departamento de Regulação, Avaliação e Controle/Coordenação Geral de Sistemas de Informação. SIA – Sistema de Informação Ambulatorial do SUS: Manual de Operação do Sistema. Brasília, 2016. 43 p. Disponível em: <[ftp://arpoador.datasus.gov.br/siasus/Documentos/sia/Manual\\_Operacional\\_SIA\\_v2.pdf](ftp://arpoador.datasus.gov.br/siasus/Documentos/sia/Manual_Operacional_SIA_v2.pdf)>. Acesso em: 04 mar. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas: avaliação de desempenho de tecnologias em saúde [recurso eletrônico] – Brasília: **Ministério da Saúde**, 2017a. 45 p.: il.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Departamento de Regulação, Avaliação e Controle/Coordenação Geral de Sistemas de Informação. SIH – Sistema de Informação Hospitalar do SUS: Manual Técnico Operacional do Sistema. Brasília, 2017b. 103 p. Disponível em: <[ftp://ftp2.datasus.gov.br/public/sistemas/dsweb/SIHD/Manuais/MANUAL\\_SIH\\_janeiro\\_2017.pdf](ftp://ftp2.datasus.gov.br/public/sistemas/dsweb/SIHD/Manuais/MANUAL_SIH_janeiro_2017.pdf)>. Acesso em: 04 mar. 2018.



BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2020 [recurso eletrônico] – Brasília: **Ministério da Saúde**, 2020. 217 p. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/images/Rename-2020-final.pdf>>. Acesso em: 05 abr. 2020.

BUOLI, M. *et al.* Haloperidol versus second-generation antipsychotics in the long-term treatment of schizophrenia. **Human psychopharmacology**, v. 31, n. 4, p. 325–331, jul. 2016.

BUSNER, J.; TARGUM, S. D. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. **Psychiatry** (Edgmont). 2007;4(7):28-37.

CARIAS, C. M. *et al.* Medicamentos de dispensação excepcional: histórico e gastos do Ministério da Saúde do Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 45, p. 233–240, abr. 2011. Acesso em: 5 abr. 2020.

CARVALHO, M. S. *et al.* **Análise de sobrevivência: teoria e aplicações em saúde**. 2 ed. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2011.

CHARLSON, M.E. *et al.* A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. **J Chronic Dis**. 1987;40(5):373-383.

CHAN, H. Y. *et al.* Time to Discontinuation of Second-Generation Antipsychotics Versus Haloperidol and Sulpiride in People With Schizophrenia: A Naturalistic, Comparative Study. **Journal of clinical psychopharmacology**. 2017;37(1):13-20.

CHEN, L.; MCCOMBS, J. S.; PARK, J. Duration of Antipsychotic Drug Therapy in Real-World Practice: A Comparison with CATIE Trial Results. **Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research**, v. 11, n. 3, p. 487–496, 2008.

CHERCHIGLIA, M. L. *et al.* A construção da base de dados nacional em Terapia Renal Substitutiva (TRS) centrada no indivíduo: aplicação do método de linkage determinístico-probabilístico. **Revista brasileira de estudos de população**, v. 24, n. 1, 2007. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/s0102-30982007000100010>>. Acesso em: 20 fev. 2019.

ESSOCK, S. M. *et al.* Effectiveness of switching antipsychotic medications. The

American journal of psychiatry. 2006;163(12):2090-5.

FRANK, R. G. *et al.* Quality-constant “prices” for the ongoing treatment of schizophrenia: an exploratory study. **The Quarterly review of economics and finance: journal of the Midwest Economics Association**, v. 44, n. 3, p. 390–409, 2004.

GODMAN, B. *et al.* Can authorities appreciably enhance the prescribing of oral generic risperidone to conserve resources? Findings from across Europe and their implications. **BMC medicine**. 2014;12:98.

GODMAN, B. *et al.* Pharmacotherapeutic interventions for bipolar disorder type II: addressing multiple symptoms and approaches with a particular emphasis on strategies in lower and middle-income countries. **Expert opinion on pharmacotherapy**. 2019;20(18):2237-55.

GODOI, I. P. *et al.* Economic and epidemiological impact of dengue illness over 16 years from a public health system perspective in Brazil to inform future health policies including the adoption of a dengue vaccine. **Expert review of vaccines**. 2018;17(12):1123-33.

GOMES, R. M. *et al.* Ten-year kidney transplant survival of cyclosporine- or tacrolimus-treated patients in Brazil. **Expert review of clinical pharmacology**. 2016;9(7):991-9.

GOMES, R. M. *et al.* Effectiveness of Maintenance Immunosuppression Therapies in a Matched-Pair Analysis Cohort of 16 Years of Renal Transplant in the Brazilian National Health System. **Int J Environ Res Public Health**. 2020;17(6).

GREENBERG, W. M.; CITROME, L. Ziprasidone for schizophrenia and bipolar disorder: a review of the clinical trials. **CNS drug reviews**, v. 13, n. 2, p. 137–177, Verão 2007.

GUERRA-JÚNIOR, A. A. *et al.* Building the National Database of Health Centred on the Individual: Administrative and Epidemiological Record Linkage - Brazil, 2000-2015. **International Journal of Population Data Science**, v. 3, n. 1, 14 nov. 2018. Disponível em: <<http://omekatest.briancrogers.com/article/view/446>>. Acesso em: 20 fev. 2019.

HARO, J. M. *et al.* The Clinical Global Impression-Schizophrenia scale: a simple instrument to measure the diversity of symptoms present in schizophrenia. **Acta**

**Psychiatr Scand Suppl.** 2003;(416):16-23.

HASAN, A. *et al.* World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. **The world journal of biological psychiatry: the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry**, v. 13, n. 5, p. 318–378, jul. 2012.

HASAN, A. *et al.* World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. **The world journal of biological psychiatry: the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry**, v. 14, n. 1, p. 2–44, fev. 2013.

HEINTJES, E. M. *et al.* Post authorization safety study comparing quetiapine to risperidone and olanzapine. **Human psychopharmacology**, v. 31, n. 4, p. 304–312, jul. 2016.

HIGUCHI, C. H. *et al.* Factor structure of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) in Brazil: convergent validation of the Brazilian version. **Rev. Bras. Psiquiatr.** vol.36 no.4 São Paulo Oct./Dec. 2014

HUHN, 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.** 2019;394(10202):939-951.

JIBSON, M. D.; TANDON, R. New atypical antipsychotic medications. **Journal of psychiatric research**, v. 32, n. 3-4, p. 215–228, maio 1998.

KAPLAN, E.; MEIER, P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. **Journal of the American Statistical Association**, 53(282), 457-481. 1958.

KATONA, L.; CZOBOR, P.; BITTER, I. Real-world effectiveness of antipsychotic monotherapy vs. polypharmacy in schizophrenia: to switch or to combine? A nationwide study in Hungary. **Schizophrenia research**, v. 152, n. 1, p. 246–254, jan. 2014.

KAY, S. R.; FISZBEIN, A.; OPLER, L. A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. **Schizophr Bull.** 1987;13(2):261-276.

KELLY, D. L. *et al.* Addressing Barriers to Clozapine Underutilization: A National Effort. **Psychiatric services**. 2018; 69(2):224-7.

KEEPERS, G. A. *et al.* The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia. **The American journal of psychiatry**, 2020; 177(9), 868–872.

KOMOSSA, K. *et al.* Olanzapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. **Cochrane database of systematic reviews**, n. 3, p. CD006654, 17 mar. 2010.

KOMOSSA, K. *et al.* Risperidone versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. **Cochrane database of systematic reviews**, n. 1, p. CD006626, 19 jan. 2011.

LEBOWITZ, B. D.; VITIELLO, B.; NORQUIST, G. S. Approaches to multisite clinical trials: the national institute of mental health perspective. **Schizophr Bull**. 2003;29(1):7–13.

LEHMAN, A. F. *et al.* American Psychiatric Association, & Steering Committee on Practice Guidelines (2004). Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. **The American journal of psychiatry**, 161(2 Suppl), 1–56.

LEMOS, L. L. P. *et al.* The Assessment for Disinvestment of Intramuscular Interferon Beta for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in Brazil. **PharmacoEconomics**. 2018;36(2):161-73.

LEUCHT, S. *et al.* Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. **The Lancet**, v. 373, n. 9657, p. 31–41, 3 jan. 2009.

LIEBERMAN, J. A. *et al.* Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. **The New England journal of medicine**, v. 353, n. 12, p. 1209–1223, 22 set. 2005.

LIEBERMAN, J. A. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia: efficacy, safety and cost outcomes of CATIE and other trials. **The Journal of clinical psychiatry**. 2007;68(2):e04.

LIEBERMAN, J. A.; STROUP, T. S. The NIMH-CATIE Schizophrenia Study: what did

we learn? **Am J Psychiatry**. 2011 Aug;168(8):770-5.

LIMA, M. S. de. *et al.* The Portuguese version of the Clinical Global Impression - Schizophrenia Scale: validation study. **Rev. Bras. Psiquiatr.** vol.29 no.3 São Paulo Sept. 2007.

MAIA DINIZ, I. *et al.* The long-term costs for treating multiple sclerosis in a 16-year retrospective cohort study in Brazil. **PLoS one**. 2018;13(6):e0199446.

MANU, P. *et al.* Clozapine Rechallenge After Major Adverse Effects: Clinical Guidelines Based on 259 Cases. **Am J Ther**. 2018;25(2):e218-e23.

McEVOY, J. P. *et al.* Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. **The American journal of psychiatry**. 2006;163(4):600-10.

McGRATH, J. *et al.* Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. **Epidemiologic reviews**, v. 30, p. 67–76, 14 maio 2008.

MELTZER, H. Y. *et al.* Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). **Archives of general psychiatry**. 2003;60(1):82-91.

MENEZES, P. R. *et al.* Incidence of first-contact psychosis in São Paulo, Brazil. **The British journal of psychiatry**. Supplement, v. 51, p. s102–6, dez. 2007.

MESSIAS, E. L.; CHEN, C.-Y.; EATON, W. W. Epidemiology of schizophrenia: review of findings and myths. **The Psychiatric clinics of North America**, v. 30, n. 3, p. 323–338, set. 2007.

MOGADOURO, M. A. *et al.* Mortalidade e esquizofrenia. **Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo**, v. 54, n. 3, p. 119–126, 2009.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION (NCBI). PubChem Database. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>. (Acesso em: 07 mar. 2021)

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. The NICE

guideline on treatment and management: Psychosis and schizophrenia in adults. [S.l.]: **National Collaborating Centre for Mental Health**, 2014. (updated edition).

NATIONAL INSTITUTE OF MENTAL HEALTH NIMH. Health topics. Schizophrenia. Disponível em: <<https://www.nimh.nih.gov/index.shtml>>. Acesso em: 14 fev. 2021.

NDUKWE, H. C.; NISHTALA, P. S. Time-to-First Discontinuation, Adherence and Persistence in New Users of Second-Generation Antipsychotics. **Journal of clinical psychopharmacology**. 2016;36(6):649-57.

NOORDSY, D.L. *et al.* Risperidone versus olanzapine among patients with schizophrenia participating in supported employment: Eighteen-month outcomes. **Journal of psychiatric research**. 2017;95:299-307.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Relatório 30 anos de SUS, que SUS para 2030? [s.n.] Brasília: OPAS; 2018.

PARKS, J. *et al.* Principles of antipsychotic prescribing for policy makers, circa 2008. Translating knowledge to promote individualized treatment. **Schizophrenia bulletin**. 2009;35(5):931-6.

QUAN, H. *et al.* Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. **Medical care**, v. 43, n. 11, p. 1130–1139, nov. 2005.

RAZZOUK D. Accommodation and Health Costs of Deinstitutionalized People with Mental Illness Living in Residential Services in Brazil. **PharmacoEconomics** - open. 2019;3(1):31-42.

ROSENBAUM, P. R.; RUBIN, D. B. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. **Biometrika**, 70(1), 41-55 – 1983.

SAHA, S.; CHAN, D.; McGRATH, J. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? **Arch Gen Psychiatry** 2007; 64:1123–31.

SANTOS, J. B. R. dos. *et al.* First line of biological drugs in rheumatoid arthritis: a medication persistence analysis. **Expert review of clinical pharmacology**. 2019;12(4):363-70.

SILVA, R. C. B. da. Esquizofrenia: uma revisão. **Psicologia USP**, v. 17, n. 4, p. 263–285, 2006.

STROUP, T. S. *et al.* The National Institute of Mental Health Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) project: schizophrenia trial design and protocol development. **Schizophrenia bulletin**, v. 29, n. 1, p. 15–31, 2003.

STROUP, T. S. *et al.* Effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone in patients with chronic schizophrenia following discontinuation of a previous atypical antipsychotic. **The American journal of psychiatry**. 2006;163(4):611-22.

STROUP, T. S. *et al.* Results of phase 3 of the CATIE schizophrenia trial. **Schizophrenia research**, v. 107, n. 1, p. 1–12, jan. 2009.

SWARTZ, M. S. *et al.* What CATIE found: results from the schizophrenia trial. **Psychiatric services** (Washington, DC). 2008;59(5):500-6.

SWARTZ, M. S. *et al.* Assessing clinical and functional outcomes in the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial. **Schizophrenia bulletin**, v. 29, n. 1, p. 33–43, 2003.

TAIPALE, H. *et al.* 20-year follow-up study of physical morbidity and mortality in relationship to antipsychotic treatment in a nationwide cohort of 62,250 patients with schizophrenia (FIN20). **World Psychiatry**. 2020;19(1):61-68.

TUNIS SR, STRYER DB, CLANCY CM. Practical clinical trials: increasing the value of clinical research for decision making in clinical and health policy. **Jama**. 2003;290(12):1624–1632.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MNAS GERAIS - UFMG. **Normalização de Publicações Técnico-científicas**. Belo Horizonte: Faculdade de Farmácia, Biblioteca Prof. Lair Remusat Rennó, 2017.

VANASSE, A. *et al.* Comparative effectiveness and safety of antipsychotic drugs in schizophrenia treatment: a real-world observational study. **Acta psychiatrica Scandinavica**, v. 134, n. 5, p. 374–384, nov. 2016.

VIEIRA, F. S. Gasto do Ministério da Saúde com medicamentos: tendência dos programas de 2002 a 2007. **Revista de Saúde Pública**, v. 43, p. 674–681, 19 jun.

2009.

WARNEZ S., ALESSI-SEVERINI S. Clozapine: a review of clinical practice guidelines and prescribing trends. **BMC psychiatry**. 2014;14:102.



## APÊNDICE A - Artigo científico

Acesso:

<https://www.tandfonline.com/eprint/KCMJSNZTDZECB3FARGQR/full?target=10.1080/17512433.2021.1865799>



Expert Review of Clinical Pharmacology



ISSN: 1751-2433 (Print) 1751-2441 (Online) Journal homepage: <http://www.tandfonline.com/loi/ierj20>

# Real world effectiveness of olanzapine and risperidone in the treatment of schizophrenia in Brazil over a 16-year follow-up period; findings and implications

Wallace Breno Barbosa<sup>1,2</sup>, Rosângela Maria Gomes<sup>1,2</sup>, Brian Godman<sup>3,4,5</sup>, Francisco de Assis Acurcio<sup>1,2</sup>, Augusto Afonso Guerra Júnior<sup>1,2</sup>

To cite this article: Wallace Breno Barbosa, Rosângela Maria Gomes, Brian Godman, Francisco de Assis Acurcio & Augusto Afonso Guerra Júnior (2020): Real-world effectiveness of olanzapine and risperidone in the treatment of schizophrenia in Brazil over a 16-year follow-up period; findings and implications, *Expert Review of Clinical Pharmacology*, DOI: 10.1080/17512433.2021.1865799

“Este artigo foi aceito para publicação em *Expert Review of Clinical Pharmacology*, publicado pela *Taylor & Francis*.”

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/17512433.2021.1865799>



Published online: 31 Dec 2020.



Submit your article to this journal [↗](#)



Article views: 9



View related articles [↗](#)



View Crossmark data [↗](#)

## Abstract

**Introduction:** Antipsychotics has highlighted in the treatment of patients with schizophrenia. The Brazilian public health system (SUS) provides antipsychotic for these patients, and it is pertinent to evaluate the benefits of these drugs. **Objective:** To evaluate the effectiveness of the real world of olanzapine and risperidone in the treatment of patients with schizophrenia through a national cohort with 16 years of follow-up. **Methods:** Three SUS administrative databases were integrated. Patients were matched for psychiatric hospitalization, year of receiving the antipsychotic, sex and age, considering either olanzapine or risperidone. Kaplan-Meier was used to estimate the cumulative probabilities of discontinuation of treatment and factors associated with psychiatric hospitalization or death were identified. Sensitivity analyzes were performed. **Results:** 3416 pairs of patients, 1708 with olanzapine and 1708 with risperidone were included. Olanzapine had a longer time until psychiatric hospitalization or death and risperidone had a higher risk of discontinuation of treatment. There was no statistically significant difference between antipsychotics for death. Among patients persistent for at least 24 months, there was no statistically significant difference for risk to the event. **Conclusion:** Olanzapine demonstrated superior real-world effectiveness over risperidone, in terms of survival and psychiatric hospitalization. This superiority was not sustained in all analyzes.

**Keywords:** Antipsychotics, Brazil, databases, olanzapine, real world effectiveness, risperidone, schizophrenia.

## 1. INTRODUCTION

Schizophrenia is a complex mental health disorder that is associated with appreciable morbidity despite relatively low but growing prevalence rates [1, 2]; consequently, patients with schizophrenia must be carefully managed. In 2010, mental and behavioural disorders accounted for 7.4% of total global disability associated life years (DALYs), which comprised principally major depressive disorders (2.5%), anxiety disorders (1.1%), drug use disorders (0.8%), alcohol use disorders (0.7%), and schizophrenia (0.6%) [3]. However, others believe this is an underestimate [4]. In 2016, it was estimated that there were 20.9million cases of schizophrenia globally, up from 13.1million in 1990, giving an estimated point prevalence rate of 0.28% [1], with schizophrenia contributing 13.4 million years of life lived with disability globally [1]. Patients with severe mental illness such as schizophrenia also have up to 60% higher chances of dying prematurely from non-communicable diseases (NCDs), which their treatment often neglected due to underlying mental conditions [4-6]. Schizophrenia is also associated with a high economic burden, estimated to range from 0.02% to 1.65% of a country's gross domestic product [7].

Antipsychotics remain the principal medicines used to treat patients with schizophrenia [2, 8-10]. This includes atypical antipsychotics, or second generation antipsychotics (SGA), which include olanzapine and risperidone [9, 11-13]. However, there are concerns with the extent of antipsychotic polypharmacy, which is typically not recommended as this increases side-effect rates including extrapyramidal side-effects, QT prolongation and the metabolic syndrome, reduces adherence rates, as well as increasing mortality and costs [10, 14-18].

Several studies have now compared typical and atypical antipsychotics, and concluded that there are few differences in efficacy between them apart from potentially clozapine; however, there are differences between them in terms of safety and tolerability impacting on usage in practice [11, 19-25]. The CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) studies were fundamental to better understand these differences and used the discontinuation of treatment (discontinuation of antipsychotic use) for any cause as a measure of efficacy, safety and tolerability, as they considered that interrupting or changing the antipsychotic in use occurs frequently and represents a major problem in the treatment of schizophrenia. Among the causes for discontinuation of treatment, CATIE studies considered hospitalization for exacerbation of schizophrenia, intolerability to the antipsychotic and the presence of serious adverse events, such as ideation or attempted suicide [25-27]. Despite methodological

challenges, and through large secondary databases, some observational studies have also used discontinuation of treatment for any reason to measure the effectiveness and safety of antipsychotics in routine clinical care, i.e. the real world, considering urgent psychiatric care and psychiatric hospitalizations as the main outcomes [28-30].

In Brazil, the public health system [*Sistema Único de Saúde* (SUS)] provides both typical antipsychotics, i.e. chlorpromazine and haloperidol, in oral and injectable presentations as well as atypical antipsychotics, i.e. clozapine, olanzapine, quetiapine, risperidone and ziprasidone, in the oral presentation for patients with schizophrenia [31,32]. Previous studies conducted in Brazil among patients in the SUS reported that atypical antipsychotics were responsible for most of the direct medical expenditures in a cohort of eleven years follow-up. Olanzapine and risperidone were the most prescribed antipsychotics, with olanzapine the most used despite being the most expensive with lower costs for risperidone [32]. However, there are concerns with equity of access to atypical antipsychotics in Brazil [31]. Consequently, we wanted to expand on our original research in Brazil [32] through evaluating the real world effectiveness of olanzapine and risperidone using a nationwide cohort with 16-year follow-up period. This is in line with an increasing tendency to use real-world evidence to assist society and decision-makers with health policies and resource allocation decisions although there are still challenges [33-37]. We believe this is particularly welcomed in this situation as there have been concerns with the reliability of comparative studies sponsored by respective pharmaceutical companies [38].

## 2. METHODS

### 2.1 Data source, study design and population

A national health database, centered on the individual, was developed through the deterministic and probabilistic integration of existing records in three SUS administrative databases: (i) Hospital Information System [*Sistema de Informações Hospitalares* (SIH/SUS)], (ii) Outpatient Information System [*Sistema de Informações Ambulatoriais* (SIA/SUS)] and (iii) Mortality Information System [*Sistema de Informação sobre Mortalidade* (SIM)].

In Brazil, notification of mortality through SIM is mandatory. Atypical antipsychotics dispensed monthly for patients, and outpatient procedures are registered with SIA/SUS, and hospital procedures are registered with SIH/SUS [32, 39, 40].

From this national health database, patients were extracted who: (i) received one or more of the atypical antipsychotics including clozapine [Anatomical Therapeutic Chemical code (ATC: N05AH02)], olanzapine (N05AH03), quetiapine (N05AH04), risperidone (N05AX08) and ziprasidone (N05AE04) (41); (ii) were diagnosed with one of the following diagnoses [International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, tenth revision (ICD-10)]: paranoid schizophrenia (F20.0), hebephrenic schizophrenia (F20.1), catatonic schizophrenia (F20.2), undifferentiated schizophrenia (F20.3), post-schizophrenic depression (F20.4), residual schizophrenia (F20.5), simple schizophrenia (F20.6) or other schizophrenias (F20.8) and (iii) were prescribed atypical antipsychotics between January 1 2000 and December 31 2014. The choice of these atypical antipsychotics was due to their availability through SUS, otherwise 100% co-payment. The period of entry into the cohort was established so that each patient was followed up for at least 12 months. The excluded patients were those who: (i) received atypical antipsychotics following other ICD-10 diagnoses; (ii) under the age of 18 and (iii) who have not received any atypical antipsychotic for at least six months. The date of entry into the cohort was defined as the date of the first record of dispensing an antipsychotic recoded in the SIA in the period between 2000 and 2014.

Posteriorly, a paired analysis was established (1:1), of pairs matched for the presence of psychiatric hospitalization, year of first receipt of an atypical antipsychotic, gender and age in years at the time of first receipt of an atypical antipsychotic among patients who entered the cohort receiving either

olanzapine or risperidone during the period follow-up. When more than one patient in any group was a therapeutic candidate for matching by the five variables, the pair allocation was selected at random.

Consequently, this study was performed with an open, non-concurrent, paired and nationwide cohort of adult patients diagnosed with schizophrenia, who received an atypical antipsychotic between January 2000 and December 2014. The follow-up period of this population occurred from January 1, 2000 to December 31, 2015 and was determined by the availability of the SUS databases.

## **2.2 Events**

The discontinuation of treatment was the main outcome analyzed in this study, defined by psychiatric hospitalization or death for any reason during the follow-up period. The entry of an atypical antipsychotic, i.e. either olanzapine or risperidone, was defined as the first used by the patient with a minimum duration of six consecutive months. consequently, from the perspective of intention to treat (ITT), the time until discontinuation of treatment with the therapeutic regimen based on olanzapine or risperidone was measured. Psychiatric hospitalization was used as an event assuming that the patient was hospitalized to obtain better control of schizophrenia symptoms, which suggests a possible failure in the activity of the atypical antipsychotic. Death from any cause was adopted as an event due to the impossibility of defining, in most cases, whether this occurred due to the consequences of schizophrenia and its management. The date of the event was defined as the date of psychiatric hospitalization or death, whichever came first, and censorship was characterized as loss of follow-up, defined as the date of the patient's last registration with the SIA, SIH, SIM or December 31, 2015, the final date for follow-up this cohort (right censorship).

## **2.3 Statistical analysis**

The variables collected at the beginning of the study were: demographic variable (gender, age group, geographic region of residence and study entry period) and clinical [primary diagnosis (ICD-10), atypical antipsychotic use intensity, persistence in using atypical antipsychotics for 24 months, occurrence of previous psychiatric care and presence of any comorbidity]. The atypical antipsychotic use intensity (clozapine, olanzapine, quetiapine, risperidone and ziprasidone) was calculated by dividing the number of months in which the antipsychotic was dispensed by the patient's time in the cohort. Previous psychiatric care considered procedures performed on outpatient or hospital level or the provision of an atypical antipsychotic through other ICD-10 diagnoses different from those of schizophrenia, prior to the use of some atypical antipsychotics that defined the beginning of patient monitoring in this cohort.

Comorbidities were identified using the indicators developed by Charlson *et al.* [42] and updated by Quan *et al.* [43]. Finally, the persistence in using an atypical antipsychotic for 24 months, occurrence of events (psychiatric hospitalization or death), and censorship, were monitored during the follow-up period of this study.

Discrete variables were described by means of absolute numbers and frequency distribution and continuous variables by means of measures of central tendency (mean and median) and of variability [standard deviation (SD) and interquartile range (IQR)]. The cumulative probability of time until event in 16-year of follow-up, according to the therapeutic regimen, was assessed by the Kaplan-Meier estimator and the survival curves were compared using the log-rank test. In addition, exploratory analyzes of the cumulative probability of the time until the event was undertaken considering: persistence in the use of atypical antipsychotic for at least 24 months, previous psychiatric care, presence of comorbidities, and the first 24 months of follow-up of individuals in this cohort.

The factors that influenced the time until discontinuation of treatment with an atypical antipsychotic [hazard ratio (HR)] were assessed using univariate analysis. The progression risk ratio for the event, adjusted by the multivariate model, was also calculated using the Cox proportional hazards model and the Wald test, considering the clinically relevant variables or with a  $p < 0.20$  in the univariate analysis.

A 95% confidence interval (95% CI) was adopted for univariate and multivariate analyzes. The adequacy of the multivariate model was assessed by the analysis of Schoenfeld residues.

Finally, a sensitivity analysis was conducted considering the events psychiatric hospitalization and death separately (psychiatric hospitalization + censorship and death + censorship) and another sensitivity analysis considering patients who persistence in using an atypical antipsychotic for at least 24 months.

All statistical analyzes were conducted with Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA), MySQL 5.5 database management system (Oracle Corporation, Redwood, CA, USA) and R Program 4.0.1 (R Core Team 2020, Vienna, Austria).

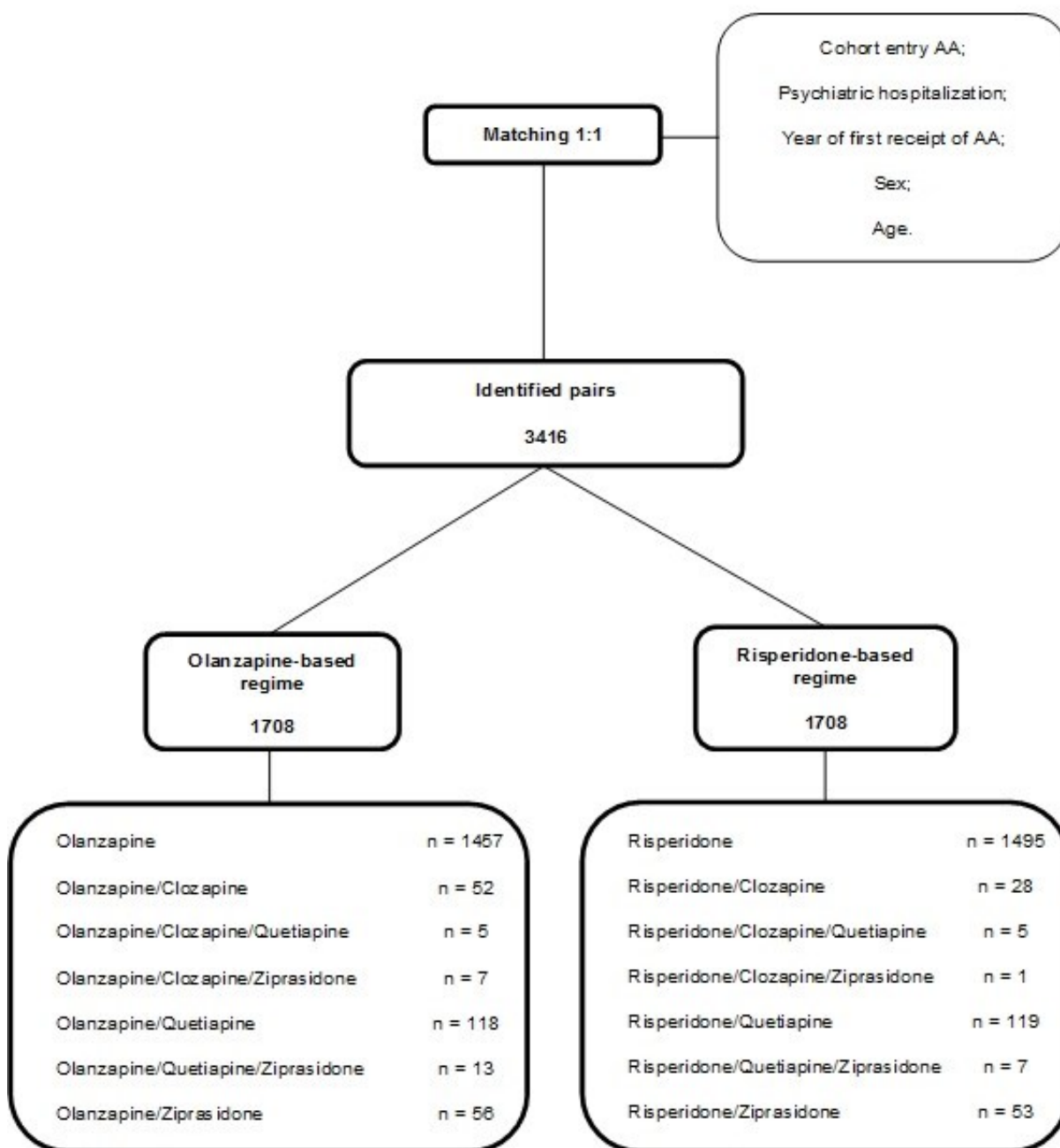
This study was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Minas Gerais (CAAE - 44121315.2.0000.5149).

### **3. RESULTS**

#### **3.1 Patient characteristics**

Of the 3,416 pairs of patients included in the study, 1,708 were prescribed a therapeutic regimen based on olanzapine and 1,708 based on risperidone. Among the therapeutic regimens, 2,952 patients (86.4%) remained with records of exclusive use of the same atypical antipsychotic of entry throughout the follow-up period, being 1,457 (85.3%) with olanzapine and 1,495 (87.5%) with risperidone. The other patients used other atypical antipsychotics provided by SUS at some point in time during the follow-up period (Figure 1).

**Figure 1.** Study flowchart (Brazil, 2000-2015; n = 3416).



Note: AA = atypical antipsychotic

Most patients (53.4%) were between 18 and 45 years old, with a mean of 44.8 (16.9) years and a median of 44 (30; 58) years; lived in the southeast region (64.5%) of the country and were diagnosed with paranoid schizophrenia - F20.0 (74.3%) at the time of entry into the cohort (Table 1). The annual average of patients who were prescribed atypical antipsychotics increased during the follow-up period.

**Table 1.** Characteristics of the study population (Brazil, 2000-2015; n = 3416).

Characteristics	Total (n = 3416)		Olanzapine (n = 1708)		Risperidone (n = 1708)	
	n	%	n	%	n	%
<i>Patient Gender</i>						
Female	1704	49.9	852	49.9	852	49.9
Male	1712	50.1	856	50.1	856	50.1
<i>Age group at study entry (years)</i>						
18-25	526	15.4	263	15.4	263	15.4
26-35	672	19.7	336	19.7	336	19.7
36-45	626	18.3	313	18.3	313	18.3
46-55	594	17.4	297	17.4	297	17.4
56-65	510	14.9	255	14.9	255	14.9
>65	488	14.3	244	14.3	244	14.3
<i>Geographic origin (study entry)</i>						
Midwest	278	8.1	187	10.9	91	5.3
Northeast	385	11.3	192	11.2	193	11.3
North	53	1.6	36	2.1	17	1.0
Southeast	2203	64.5	1054	61.7	1149	67.3
South	497	14.5	239	14.0	258	15.1
<i>Study entry period</i>						
2000-2003	488	14.3	244	14.3	244	14.3
2004-2007	786	23.0	393	23.0	393	23.0
2008-2011	1114	32.6	557	32.6	557	32.6
2012-2014	1028	30.1	514	30.1	514	30.1
<i>Primary diagnosis (ICD-10) at study entry</i>						
Paranoid schizophrenia (F20.0)	2539	74.3	1269	74.3	1270	74.4
Hebephrenic schizophrenia (F20.1)	87	2.5	45	2.6	42	2.5
Catatonic schizophrenia (F20.2)	17	0.5	10	0.6	7	0.4
Undifferentiated schizophrenia (F20.3)	65	1.9	37	2.2	28	1.6
Post-schizophrenic depression (F20.4)	15	0.4	8	0.5	7	0.4
Residual schizophrenia (F20.5)	151	4.4	78	4.6	73	4.3
Simple schizophrenia (F20.6)	319	9.3	148	8.7	171	10.0
Other schizophrenias (F20.8)	223	6.5	113	6.6	110	6.4
<i>Previous psychiatric care</i>						
Persistence in using AA for 24 months	978	28.6	527	30.8	451	26.4
Presence of comorbidity	320	9.4	153	9.0	167	9.8

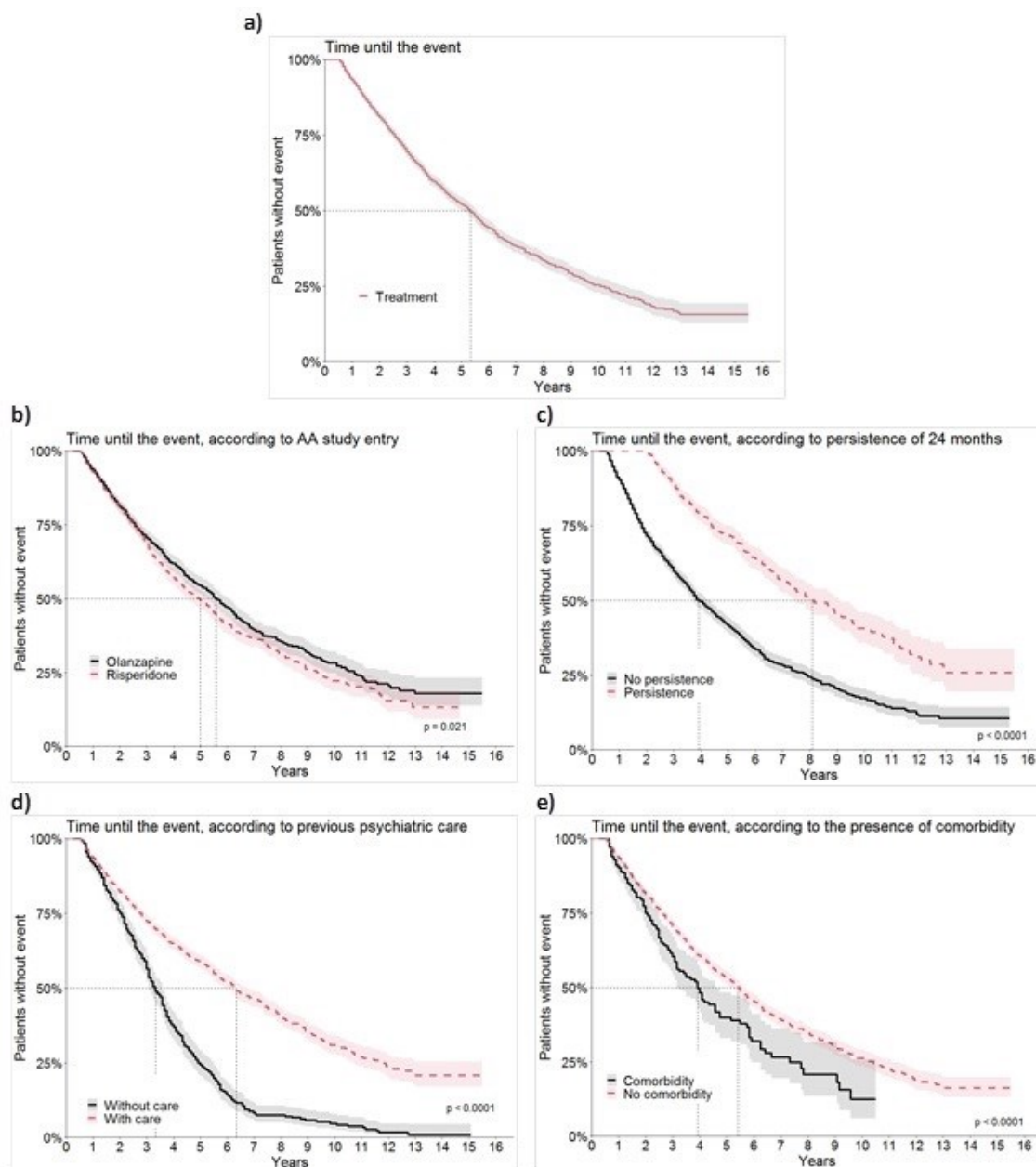
Note: AA = atypical antipsychotic; ICD = international disease classification.

### 3.2 Time until the discontinuation

The median time until the discontinuation of treatment due to psychiatric hospitalization or death of patients was 63 months (five years and three months). Patients prescribed olanzapine had a median time of 66 months (five years and six months), whereas this was 59 months (about five years) for those prescribed risperidone. Graphical representations of time until the event, according to which atypical antipsychotic, and with clinically relevant and statistically significant explanatory variables, can be seen in Figure 2.

At the end of the follow-up period, 84.4% (15.6; 95% CI = 12.7 – 19.3) of patients discontinued treatment. This percentage was 82.1% (17.9; 95% CI = 13.9 – 23.2) for individuals prescribed olanzapine and 86.8% (13.2; 95% CI = 9.2 – 18.8) for those prescribed risperidone ( $p = 0.02$ ). Considering the first 24 months of follow-up, 19.2% (80.8; 95% CI = 79.4 – 82.2) of the patients discontinued treatment. This percentage was 19.1% (80.9; 95% CI = 78.9 – 82.9) for those prescribed olanzapine and 19.3% (80.7; 95% CI = 78.7 – 82.7) for risperidone (Figure 2).

**Figure 2.** Kaplan-Meier estimator for the time until psychiatric hospitalization or death after using an atypical antipsychotic, in a 16-year cohort, according to: a) total population; b) antipsychotic at study entry; c) persistence of 24 months; d) previous psychiatric care and e) presence of a comorbidity (Brazil, 2000-2015; n = 3416).



### 3.3 Factors associated with the occurrence of psychiatric hospitalization or death

#### 3.3.1 Univariate analysis

The univariate analysis indicated a higher risk of psychiatric hospitalization or death among patients prescribed risperidone (HR = 1.126; 95% CI = 1.018 – 1.246). On the other hand, there was a lower risk for patients who persisted in using atypical antipsychotics for 24 months (HR = 0.382; 95% CI = 0.338 – 0.431); who had previous psychiatric care (HR = 0.431; 95% CI = 0.384 – 0.484) and for those who did not present comorbidity during the follow-up period of the cohort (HR = 0.698; 95% CI = 0.587 – 0.831) (Table 2).

Among the intensity of use of an atypical antipsychotic, risperidone presented a higher risk of psychiatric hospitalization or death (HR = 1.187; 95% CI = 1.035 – 1.360). On the other hand, olanzapine (HR =



0.803; 95% CI = 0.705 – 0.914), quetiapine (HR = 0.420; 95% CI = 0.257 – 0.684) e clozapine (HR = 0.401; 95% CI = 0.200 – 0.801) indicated a lower risk for patients (Table 2).

**Table 2.** Univariate analysis: hazard ratio for psychiatric hospitalization or death, according to demographic and clinical characteristics of the study population (Brazil, 2000-2015; n = 3416).

Variable	Total n	Event						HR (95% CI)	P value
		Total		Death		Psychiatric hospitalization			
		n	%	n	%	n	%		
<i>Gender</i>									
Male	1712	783	45.7	137	8.0	646	37.7	1.055 (0.954-1.168)	0.296
Female	1704	721	42.3	123	7.2	598	35.1	1.0	-
<i>Study entry period</i>									
2000-2003	488	349	71.5	45	9.2	304	62.3	1.0	-
2004-2007	786	448	57.0	103	13.1	345	43.9	0.928 (0.804-1.070)	0.302
2008-2011	1114	543	48.7	82	7.4	461	41.4	1.095 (0.949-1.262)	0.213
2012-2014	1028	164	16.0	30	2.9	134	13.0	0.900 (0.736-1.099)	0.301
<i>Primary diagnosis (ICD-10) at study entry</i>									
Paranoid schizophrenia (F20.0)	2539	1082	42.6	180	7.1	902	35.5	1.088 (0.971-1.218)	0.144
Hebephrenic schizophrenia (F20.1)	87	40	46.0	5	5.7	35	40.2	0.900 (0.658-1.233)	0.514
Catatonic schizophrenia (F20.2)	17	9	52.9	2	11.8	7	41.2	0.970 (0.504-1.870)	0.929
Undifferentiated schizophrenia (F20.3)	65	21	32.3	5	7.7	16	24.6	0.836 (0.544-1.287)	0.416
Post-schizophrenic depression (F20.4)	15	8	53.3	0	0	8	53.3	1.251 (0.624-2.506)	0.528
Residual schizophrenia (F20.5)	151	75	49.7	21	13.9	54	35.8	0.930 (0.737-1.173)	0.540
Simple schizophrenia (F20.6)	319	183	57.4	33	10.3	150	47.0	0.925 (0.791-1.080)	0.323
Other schizophrenias (F20.8)	223	86	38.6	14	6.3	72	32.3	0.992 (0.797-1.233)	0.939
<i>Atypical antipsychotic study entry</i>									
Risperidone	1708	756	44.3	118	6.9	638	37.4	1.126 (1.018-1.246)	0.021
Olanzapine	1708	748	43.8	142	8.3	606	35.5	1.0	-
<i>Atypical antipsychotic use intensity</i>									
Clozapine	98	46	46.9	8	8.2	38	38.8	0.401 (0.200-0.801)	0.010
Olanzapine	1708	748	43.8	142	8.3	606	35.5	0.803 (0.705-0.914)	<0.001
Quetiapine	267	115	43.1	15	5.6	100	37.4	0.420 (0.257-0.684)	<0.001
Risperidone	1708	756	44.3	118	6.9	638	37.3	1.187 (1.035-1.360)	0.014
Ziprasidone	137	80	58.4	9	6.6	71	51.8	0.537 (0.275-1.049)	0.069

<i>Persistence in using an atypical antipsychotic for 24 months</i>									
Yes	978	349	35.7	84	8.6	265	27.1	0.382 (0.338-0.431)	<0.001
No	2438	1155	47.4	176	7.2	979	40.2	1.0	-
<i>Previous psychiatric care</i>									
Yes	2874	1101	38.3	250	8.7	851	29.6	0.431 (0.384-0.484)	<0.001
No	542	403	74.4	10	1.8	393	72.5	1.0	-
<i>Presence of comorbidity</i>									
No	3096	1363	44.0	204	6.6	1159	37.4	0.698 (0.587-0.831)	<0.001
Yes	320	141	44.1	56	1.8	85	26.6	1.0	-

Note: HR = hazard ratio; CI = confidence interval.

### 3.3.2 Multivariate analysis

In the multivariate analysis, the therapeutic regimen with risperidone presented a higher risk of psychiatric hospitalization or death (HR = 1.131; 95% CI = 1.022 – 1.252). On the other hand, the reason for using clozapine (HR = 0.399; 95% CI = 0.200 – 0.796) and the absence of comorbidities (HR = 0.700; 95% CI = 0.588 – 0.833) were associated with a lower risk of an event (Table 3).

**Table 3.** Hazard ratio for psychiatric hospitalization or death: Cox multivariate logistic regression in a cohort of 16-year of follow-up (Brazil, 2000-2015; n = 3416).

Variable	HR (95% CI)	P value
AA study entry (Risperidone)	1.131 (1.022-1.252)	0.017
AA use intensity (Clozapine)	0.399 (0.200-0.796)	0.009
Presence of comorbidity (No)	0.700 (0.588-0.833)	<0.001

Note: AA = atypical antipsychotic; HR = hazard ratio; CI = confidence interval.

Finally, Schoenfeld's residual analysis demonstrated a good suitability of the multivariable model, with an average close to zero and without violation of the homoscedasticity premise.

### 3.3.3 Sensitivity analysis

Considering exclusively the outcome of psychiatric hospitalization, the median time until the event was 67 months (five years and seven months). Individuals who were prescribed olanzapine had a median time of 74 months (six years and two months) and those prescribed risperidone 62 months (five years and two months). At the end of the follow-up period, 79.4% (20.6; 95% CI = 17.0 – 25.1) of the patients discontinued treatment due to psychiatric hospitalization. This percentage was 77.1% (22.9; 95% CI = 17.9 – 29.3) for those prescribed olanzapine and 82.0% (18.0; 95% CI = 13.0 – 25.0) for those prescribed risperidone (p = 0.006). The risk for psychiatric hospitalization was higher among patients prescribed risperidone and the difference was statistically significant (HR = 1.168; 95% CI = 1.045 – 1.306; p = 0.006). Considering only the death outcome, 40.1% (59.9; 95% CI = 53.5 – 67.0) of the patients discontinued treatment, 36.3% (63.7; 95% CI = 56.5 – 71.8) were prescribed olanzapine and 44.4% (55.6; 95% CI = 45.4 – 68.1) risperidone (p = 0.8). The risk for death was lower among patients prescribed risperidone but without any statistically significant difference (HR = 0.970; 95% CI = 0.760 – 1.239; p = 0.808) (Table 4)

**Table 5.** Sensitivity analysis: hazard ratio for psychiatric hospitalization or death measured separately in the study population (Brazil, 2000-2015; n = 3416).

Atypical antipsychotic	Event			
	Death	P value	Psychiatric hospitalization	P value
	HR (95% CI)		HR (95% CI)	
Risperidone	0.970 (0.760-1.239)	0.808	1.168 (1.045-1.306)	0.006
Olanzapine	1.0	-	1.0	-

Note: HR = hazard ratio; CI = confidence interval.

In the analysis considering patients who had at least 24 months of persistent use of any atypical antipsychotic, the median time until the event was 96 months (eight years); 106 months (eight years and ten months) for those prescribed olanzapine and 89 months (eight years and three months) for those prescribed risperidone.

At the end of the follow-up period, 74.3% (25.7; 95% CI = 19.5 – 33.8) of the patients discontinued treatment. This percentage was 72.7% (27.3; 95% CI = 19.2 – 38.9) for those prescribed olanzapine and 76.5% (23.5; 95% CI = 15.0 – 36.7) for those prescribed risperidone (p = 0.06).

In this analysis, the risk of psychiatric hospitalization or death was also higher among those prescribed risperidone, but with no statistically significant difference (HR = 1.222; 95% CI = 0.990 – 1.508; p = 0.06).

#### 4. DISCUSSION

In this real-world, non-concurrent and nationwide study, where it was possible to evaluate the performance of technologies already incorporated into SUS, olanzapine was more effective than risperidone in the long-term with respect to the time until psychiatric hospitalization or death. The risk of these events for patients prescribed risperidone was greater compared to those prescribed olanzapine, both in univariate and multivariate analysis. When the main outcome was separated, the analyzes confirmed the higher risk to the event with risperidone compared to olanzapine in the case of psychiatric hospitalization but not in relation to death. However, for those patients who had persistent use of an atypical antipsychotic for at least 24 months, the higher risk to the event with risperidone compared to olanzapine in the long-term was not statistically significant.

The choice of outcomes in health research must be clinically relevant and based on long-term results as well as considering the natural history of the disease and the challenges faced by decision makers [44, 45]. Through the prescribing of antipsychotics and psychosocial approaches, the treatment of schizophrenia aims to reduce patients' symptoms and prevent them from developing long-term disability, thereby helping them to lead a productive and independent life [2, 8, 46]. This is the strategy that Brazil has pursued in the care of patients with mental disorders in recent decades, through the de-hospitalization of these patients and the encouragement of community treatment, with an emphasis on outpatient care [47-50]. Consequently, the choice of discontinuation of treatment due to psychiatric hospitalization or death as outcome is relevant and timely, and reflects the concern with the treatment of patients with schizophrenia and other mental disorders that use atypical antipsychotics in their therapeutic strategy.

Similar to some clinical trials [27, 51] and other observational studies [28, 30, 52], the findings of this cohort also point to a longer time for discontinuation of treatment among patients prescribed olanzapine. Similar results were observed in the analyzes considering psychiatric hospitalization as an outcome. However, unlike the studies cited, the time until the event in this study were longer. A probable explanation for this difference is because the choice of outcomes, i.e. psychiatric hospitalization or death for some reason, was more conservative and because the patients included, at some point in time, had psychiatric hospitalization in SUS, suggesting that they were patients who spent more in public psychosocial services and were therefore more stable. It was observed that the majority of individuals in this cohort (84.1%) had a record of previous psychiatric care and having this condition presented a lower risk for discontinuation of treatment. It is reasonable to assume that individuals with previous psychiatric hospitalization were more motivated to maintain outpatient follow-up and persistence to treatment. In fact, psychosocial monitoring tends to provide a better quality of life for the patient and, consequently, more independence and less hospitalizations. SUS has several strategies for monitoring outpatients with mental disorders on an outpatient basis, which ranges from infrastructure to qualified and dedicated multidisciplinary teams to help in this regard [53].

The persistence in using an atypical antipsychotic for at least 24 months favored both antipsychotics in this study, with no statistically significant difference in risk until the discontinuation of treatment between olanzapine and risperidone. This finding reinforces the relevance of monitoring patients with schizophrenia over time and assessing the importance of a possible superiority of one antipsychotic over the other, except for the possible adverse events of each one. This hypothesis was verified in the study by Noordsy *et al.* where olanzapine and risperidone showed similar efficacy among stable patients and in outpatient follow-up study, with no statistically significant differences between the causes for discontinuation of treatment [54]. In addition, there was also no significant difference between

olanzapine and risperidone in some analyzes performed in the CATIE studies regarding all causes of discontinuation of treatment, including lack of effectiveness, in patients with schizophrenia [55, 56]. It is worth noting that in SUS the costs of outpatient psychiatric follow-up are considerably lower than those associated with psychiatric hospitalizations suggesting greater efficiency in the outpatient approach [32]. However, as already stated, public policies and decision-making should always consider spending together with health outcomes and indicators [32].

In 16-year of follow-up, the percentage of discontinuation of treatment among patients in this cohort (84.4%) was consistent with a number of experimental [27, 51, 56, 57] and observational studies [28, 30], both for those prescribed olanzapine (82.1%) and those prescribed risperidone (86.8%). However, the follow-up period for these studies ranged from 18 to 36 months and all adopted a greater number of causes of discontinuation (i. e., lack of effectiveness, adverse reactions, lack of adherence, among others). For comparison, when considering the first 24 months of follow-up in our cohort, the percentage of discontinuation of were well below those of these cited studies, with 19.2% for the entire population, 19.1% for those prescribed olanzapine and 19.3% for those prescribed risperidone. This may also be related to the fact that patients in this cohort are being monitored more continuously, especially in outpatient care, and are more stable. Reinforcing this possibility, the analysis performed considering individuals persisting for at least 24 initial months with an atypical antipsychotic, which showed, at the end of the follow-up period, the reduction of these percentages to 74.3%, 72.7% and 76.5%, respectively. Another aspect that draws attention is that, in first analysis, the difference between the percentages of olanzapine and risperidone was statistically significant ( $p = 0.02$ ) in this cohort, which did not occur in this last analysis ( $p = 0.06$ ). Likewise, some CATIE studies have also shown no statistical significance between olanzapine and risperidone in terms of the percentage of patients who discontinued treatment [56, 57].

The use of clozapine at some point in time and without comorbidities presented a lower risk for psychiatric hospitalization or death and are in line with the literature. Some studies have suggested that clozapine has superior efficacy in the treatment of psychopathological symptoms among patients with schizophrenia resistant to pharmacotherapy with other antipsychotics, which may reduce relapses and psychiatric hospitalizations [25, 29, 56]. However, monitoring during the use of clozapine is strongly recommended, aiming to detect and mitigate its possible serious adverse effects [22, 56, 58]. Consequently, guidelines typically reserved the use of clozapine for refractory cases although this is being challenged [46, 59-61]. With regard to comorbidities, it is known that they are much more common among individuals with schizophrenia than among others, with a greater potential to bring complications to health over time and impact on the mortality of these patients [46]. Consequently, the atypical antipsychotic chosen needs to principally take into account the patient and comorbidities especially with patients with schizophrenia increasingly managed in the community [62, 63].

We are aware that the study has a number of limitations. Firstly, the patients are from a non-concurrent cohort from administrative databases allowing some information to be incomplete or inconsistent, common in secondary databases. This situation made it impossible for us to have access to some clinical data such as time of diagnosis, data from the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), the Global Clinical Impressions scale (CGI), or the British Psychiatric Rating Scale and Safety (BPRS), among others, which would help to better understand some of the associations described in this study. Possible demographic and clinical differences between the two arms of the study may have occurred, but an attempt was made to minimize this selection bias by matching five of the main variables available in this cohort and, subsequently, through sensitivity analyzes. Another limitation is the lack of information on the possible use of typical antipsychotics by patients in this cohort, a record not included in this database. However, despite these limitations we believe these findings are robust as they come from a large national database, with a long follow-up period and clinically relevant outcomes (that is, psychiatric hospitalization and death) for the condition providing real-world evidence. The results presented here may corroborate with findings from experimental studies, which generally work with selected samples, a controlled research environment and a shorter follow-up time. In addition, these database have been

used in a number of studies to help guide treatment, investment and disinvestment decisions within the Brazilian healthcare system [32, 64-69].

## 5. CONCLUSION

In this nationally matched cohort with a long follow-up period, olanzapine demonstrated superior real-world effectiveness in relation to risperidone, considering the entire study population and also only when patients who had psychiatric hospitalization after entering the cohort were included. However, this superiority was not sustained in all analyzes. In addition, there was no difference among those patients who had an initial persistence of 24 months with atypical antipsychotics. Consequently, the choice of atypical antipsychotic should be principally determined by the requirement of the patients and any current comorbidities including metabolic syndrome or diabetes.

The results suggest that the patients in this study could be continuously monitored on an outpatient basis and be more stable, which is beneficial for the future to help conserve costs. However, the large percentage of these individuals who have discontinuation on treatment demonstrates how much attention and care patients with schizophrenia or mental disorders need, and we will be following this up. Lastly, observational studies from large real-world databases appear to corroborate experimental studies in the consolidation of knowledge and they need to be stimulated as patients become more complex.

### Author Contributions

Conceptualization, W.B.B. and A.A.G.J.; Data curation, W.B.B. and A.A.G.J.; Formal analysis, W.B.B., R.M.G. and A.A.G.J.; Investigation, W.B.B. and A.A.G.J.; Methodology, W.B.B., R.M.G. and A.A.G.J.; Project administration, A.A.G.J.; Software, A.A.G.J.; Supervision, W.B.B. and A.A.G.J.; Validation, W.B.B., B.G. and A.A.G.J.; Writing—original draft, W.B.B., R.M.G., B.G. and F.d.A.A.; Writing—review and editing, W.B.B., R.M.G., B.G., F.d.A.A. and A.A.G.J. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

### Study funding

WBB received a PhD scholarship from Financial support from CAPES, in Brazil (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior).

### Acknowledgments

The authors are grateful for the institutional support of the CCATES/UFMG (SUS Collaborating Centre - Technology Assessment and Excellence in Health/College of Pharmacy, Federal University of Minas Gerais, Brazil).

### Conflicts of interest

The other authors have nothing to declare.

## REFERENCES

1. Charlson FJ, Ferrari AJ, Santomauro DF, Diminic S, Stockings E, Scott JG, et al. Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016. *Schizophrenia bulletin*. 2018;44(6):1195-203.
2. National Institute of Mental Health. Schizophrenia. 2020. Available at URL: <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/schizophrenia/index.shtml>

3. Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2197-223.
4. Vigo D, Thornicroft G, Atun R. Estimating the true global burden of mental illness. *The lancet Psychiatry*. 2016;3(2):171-8.
5. Lawrence D, Hancock KJ, Kisely S. The gap in life expectancy from preventable physical illness in psychiatric patients in Western Australia: retrospective analysis of population based registers. *BMJ*. 2013;346:f2539.
6. Walker ER, McGee RE, Druss BG. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. *JAMA psychiatry*. 2015;72(4):334-41.
7. Chong HY, Teoh SL, Wu DB, Kotirum S, Chiou CF, Chaiyakunapruk N. Global economic burden of schizophrenia: a systematic review. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2016;12:357-73.
8. NICE CG178. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. 2014. Available at URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178/resources/psychosis-and-schizophrenia-in-adults-prevention-and-management-pdf-35109758952133>.
9. Hui CLM, Lam BST, Lee EHM, Chan SKW, Chang WC, Suen YN, et al. A systematic review of clinical guidelines on choice, dose, and duration of antipsychotics treatment in first- and multi-episode schizophrenia. *International review of psychiatry (Abingdon, England)*. 2019;31(5-6):441-59.
10. Armstrong KS, Temmingh H. Prevalence of and factors associated with antipsychotic polypharmacy in patients with serious mental illness: Findings from a cross-sectional study in an upper-middle-income country. *Revista brasileira de psiquiatria*. 2017;39(4):293-301.
11. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013;382(9896):951-62.
12. Smith RC, Leucht S, Davis JM. Maximizing response to first-line antipsychotics in schizophrenia: a review focused on finding from meta-analysis. *Psychopharmacology*. 2018.
13. Mahmood S, Hussain S, Ur Rehman T, Barbui C, Kurdi AB, Godman B. Trends in the prescribing of antipsychotic medicines in Pakistan: implications for the future. *Current medical research and opinion*. 2019;35(1):51-61.
14. Ramadas S, Kuttichira P, Sumesh TP, Ummer SA. A Study of an Antipsychotic Prescription Pattern of Patients with Schizophrenia in a Developing Country. *Indian Journal of Psychological Medicine*. 2010;32(1):13-6.
15. Waddington JL, Youssef HA, Kinsella A. Mortality in schizophrenia. Antipsychotic polypharmacy and absence of adjunctive anticholinergics over the course of a 10-year prospective study. *The British journal of psychiatry*. 1998;173:325-9.
16. Fleischhacker WW, Uchida H. Critical review of antipsychotic polypharmacy in the treatment of schizophrenia. *The international journal of neuropsychopharmacology*. 2014;17(7):1083-93.
17. Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, Manu P. Does antipsychotic polypharmacy increase the risk for metabolic syndrome? *Schizophrenia research*. 2007;89(1-3):91-100.
18. Dong M, Zeng LN, Zhang Q, Yang SY, Chen LY, Sim K, et al. Antipsychotic Polypharmacy in Older Adult Asian Patients With Schizophrenia: Research on Asian Psychotropic Prescription Pattern. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*. 2019;32(6):304-11.
19. Asmal L, Flegar SJ, Wang J, Rummel-Kluge C, Komossa K, Leucht S. Quetiapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013(11):Cd006625.
20. Komossa K, Rummel-Kluge C, Schwarz S, Schmid F, Hunger H, Kissling W, et al. Risperidone versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2011(1):Cd006626.
21. Asenjo Lobos C, Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, et al. Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010(11):Cd006633.



22. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*. 2009;373(9657):31-41.
23. Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, Duggan L, et al. Olanzapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010(3):Cd006654.
24. Greenberg WM, Citrome L. Ziprasidone for schizophrenia and bipolar disorder: a review of the clinical trials. *CNS drug reviews*. 2007;13(2):137-77.
25. Swartz MS, Stroup TS, McEvoy JP, Davis SM, Rosenheck RA, Keefe RS, et al. What CATIE found: results from the schizophrenia trial. *Psychiatric services (Washington, DC)*. 2008;59(5):500-6.
26. Lieberman JA. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia: efficacy, safety and cost outcomes of CATIE and other trials. *The Journal of clinical psychiatry*. 2007;68(2):e04.
27. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005;353(12):1209-23.
28. Chan HY, Pan YJ, Chen JJ, Chen CH. Time to Discontinuation of Second-Generation Antipsychotics Versus Haloperidol and Sulpiride in People With Schizophrenia: A Naturalistic, Comparative Study. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2017;37(1):13-20.
29. Vanasse A, Blais L, Courteau J, Cohen AA, Roberge P, Larouche A, et al. Comparative effectiveness and safety of antipsychotic drugs in schizophrenia treatment: a real-world observational study. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2016;134(5):374-84.
30. Katona L, Czobor P, Bitter I. Real-world effectiveness of antipsychotic monotherapy vs. polypharmacy in schizophrenia: to switch or to combine? A nationwide study in Hungary. *Schizophrenia research*. 2014;152(1):246-54.
31. Zuppo IF, Ruas CM, de Oliveira HN, Godman B, Castel S, Wainberg ML, et al. Health equity and the usage of atypical antipsychotics within the Brazilian national health system: findings and implications. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*. 2020.
32. Barbosa WB, Costa JO, de Lemos LLP, Gomes RM, de Oliveira HN, Ruas CM, et al. Costs in the Treatment of Schizophrenia in Adults Receiving Atypical Antipsychotics: An 11-Year Cohort in Brazil. *Applied health economics and health policy*. 2018;16(5):697-709.
33. Guerra-Junior AA, Pires de Lemos LL, Godman B, Bennie M, Osorio-de-Castro CGS, Alvares J, et al. HEALTH TECHNOLOGY PERFORMANCE ASSESSMENT: REAL-WORLD EVIDENCE FOR PUBLIC HEALTHCARE SUSTAINABILITY. *International journal of technology assessment in health care*. 2017;33(2):279-87.
34. Brazil. Ministry of Health of Brazil. Secretary of Science, Technology and Strategic Inputs. Department of Management and Incorporation of Health Technologies. Methodological guidelines: health technology performance assessment. Brasília: Ministry of Health of Brazil, 2017. 45 p.: il.
35. Makady A, van Veelen A, Jonsson P, Moseley O, D'Andon A, de Boer A, et al. Using Real-World Data in Health Technology Assessment (HTA) Practice: A Comparative Study of Five HTA Agencies. *Pharmacoeconomics*. 2018;36(3):359-68.
36. Eriksson I, Wettermark B, Persson M, Edstrom M, Godman B, Lindhe A, et al. The Early Awareness and Alert System in Sweden: History and Current Status. *Frontiers in pharmacology*. 2017;8:674.
37. Cave A, Kurz X, Arlett P. Real-World Data for Regulatory Decision Making: Challenges and Possible Solutions for Europe. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2019;106(1):36-9.
38. Heres S, Davis J, Maino K, Jetzinger E, Kissling W, Leucht S. Why olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine, and quetiapine beats olanzapine: an exploratory analysis of head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics. *The American journal of psychiatry*. 2006;163(2):185-94.
39. Guerra Junior AA, Pereira RG, Andrade EIG, Cherchiglia M, Dias LV, Ávila JD et al. Building the National Database of Health Centred on the Individual: Administrative and Epidemiological Record Linkage - Brazil, 2000-2015. *International Journal of Population Data Science*. 2018. 3:3:20.

40. Cherchiglia ML, Guerra Júnior AA, Andrade EIG, et al. A construção da base de dados nacional em terapia renal substitutiva (TRS) centrada no indivíduo: aplicação do método de linkage determinístico-probabilístico. *Revista Brasileira de Estudos de População*. 2007;24(1):163.
41. WHO. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/ DDD Index. Available at URL: <https://www.whocc.no/> [
42. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of chronic diseases*. 1987;40(5):373-83.
43. Quan H, Sundararajan V, Halfon P, Fong A, Burnand B, Luthi JC, et al. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Medical care*. 2005;43(11):1130-9.
44. Tunis SR, Stryer DB, Clancy CM. Practical clinical trials: increasing the value of clinical research for decision making in clinical and health policy. *Jama*. 2003;290(12):1624-32.
45. Lebowitz BD, Vitiello B, Norquist GS. Approaches to multisite clinical trials: the National Institute of Mental Health perspective. *Schizophrenia bulletin*. 2003;29(1):7-13.
46. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *The American journal of psychiatry*. 2004;161(2 Suppl):1-56.
47. Godman B, Grobler C, Van-De-Lisle M, Wale J, Barbosa WB, Massele A, et al. Pharmacotherapeutic interventions for bipolar disorder type II: addressing multiple symptoms and approaches with a particular emphasis on strategies in lower and middle-income countries. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2019;20(18):2237-55.
48. Brasil. Ministério da Saúde. Lei nº 10.216, de 6 de abril de 2001. Dispõe sobre a proteção e os direitos das pessoas portadoras de transtornos mentais e redireciona o modelo assistencial em saúde mental. Available at URL: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/leis\\_2001/l10216.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/leis_2001/l10216.htm).
49. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. DAPE. Reforma psiquiátrica e política de saúde mental no Brasil. Brasília, novembro de 2005. Available at URL: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/Relatorio15\\_anos\\_Caracas.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/Relatorio15_anos_Caracas.pdf).
50. Razzouk D. Accommodation and Health Costs of Deinstitutionalized People with Mental Illness Living in Residential Services in Brazil. *PharmacoEconomics - open*. 2019;3(1):31-42.
51. Essock SM, Covell NH, Davis SM, Stroup TS, Rosenheck RA, Lieberman JA. Effectiveness of switching antipsychotic medications. *The American journal of psychiatry*. 2006;163(12):2090-5.
52. Ndukwe HC, Nishtala PS. Time-to-First Discontinuation, Adherence and Persistence in New Users of Second-Generation Antipsychotics. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2016;36(6):649-57.
53. Brasil. Ministério da Saúde. Saúde de A Z. Saúde mental. 2020. Available at URL: <https://saude.gov.br/saude-de-a-z/saude-mental>.
54. Noordsy DL, Glynn SM, Sugar CA, O'Keefe CD, Marder SR. Risperidone versus olanzapine among patients with schizophrenia participating in supported employment: Eighteen-month outcomes. *Journal of psychiatric research*. 2017;95:299-307.
55. Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, Davis SM, Swartz MS, Keefe RS, et al. Results of phase 3 of the CATIE schizophrenia trial. *Schizophrenia research*. 2009;107(1):1-12.
56. McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, Davis SM, Meltzer HY, Rosenheck RA, et al. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *The American journal of psychiatry*. 2006;163(4):600-10.
57. Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, Swartz MS, Davis SM, Rosenheck RA, et al. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone in patients with chronic schizophrenia following discontinuation of a previous atypical antipsychotic. *The American journal of psychiatry*. 2006;163(4):611-22.
58. Meltzer HY, Alphas L, Green AI, Altamura AC, Anand R, Bertoldi A, et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Archives of general psychiatry*. 2003;60(1):82-91.

59. Manu P, Lapitskaya Y, Shaikh A, Nielsen J. Clozapine Rechallenge After Major Adverse Effects: Clinical Guidelines Based on 259 Cases. *Am J Ther*. 2018;25(2):e218-e23.
60. Warnez S, Alessi-Severini S. Clozapine: a review of clinical practice guidelines and prescribing trends. *BMC psychiatry*. 2014;14:102.
61. Kelly DL, Freudenreich O, Sayer MA, Love RC. Addressing Barriers to Clozapine Underutilization: A National Effort. *Psychiatric services*. 2018;69(2):224-7.
62. Parks J, Radke A, Parker G, Foti ME, Eilers R, Diamond M, et al. Principles of antipsychotic prescribing for policy makers, circa 2008. Translating knowledge to promote individualized treatment. *Schizophrenia bulletin*. 2009;35(5):931-6.
63. Godman B, Petzold M, Bennett K, Bennie M, Bucsecs A, Finlayson AE, et al. Can authorities appreciably enhance the prescribing of oral generic risperidone to conserve resources? Findings from across Europe and their implications. *BMC medicine*. 2014;12:98.
64. Maia Diniz I, Guerra AAJ, Lovato Pires de Lemos L, Souza KM, Godman B, Bennie M, et al. The long-term costs for treating multiple sclerosis in a 16-year retrospective cohort study in Brazil. *PLoS one*. 2018;13(6):e0199446.
65. Lemos LLP, Guerra Junior AA, Santos M, Magliano C, Diniz I, Souza K, et al. The Assessment for Disinvestment of Intramuscular Interferon Beta for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in Brazil. *PharmacoEconomics*. 2018;36(2):161-73.
66. Gomes RM, Guerra Junior AA, Lemos LL, Costa Jde O, Almeida AM, Alvares J, et al. Ten-year kidney transplant survival of cyclosporine- or tacrolimus-treated patients in Brazil. *Expert review of clinical pharmacology*. 2016;9(7):991-9.
67. Gomes RM, Barbosa WB, Godman B, Costa JO, Ribeiro Junior NG, Simão Filho C, et al. Effectiveness of Maintenance Immunosuppression Therapies in a Matched-Pair Analysis Cohort of 16 Years of Renal Transplant in the Brazilian National Health System. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(6).
68. Godoi IP, Da Silva LVD, Sarker AR, Megiddo I, Morton A, Godman B, et al. Economic and epidemiological impact of dengue illness over 16 years from a public health system perspective in Brazil to inform future health policies including the adoption of a dengue vaccine. *Expert review of vaccines*. 2018;17(12):1123-33.
69. Dos Santos JBR, Guerra Junior AA, da Silva MRR, Almeida AM, Acurcio FA, Alvares-Teodoro J. First line of biological drugs in rheumatoid arthritis: a medication persistence analysis. *Expert review of clinical pharmacology*. 2019;12(4):363-70.