

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Farmácia
Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica

Lucas Reis Felício

**ACESSO AOS ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS PARA O TRATAMENTO DE
ESQUIZOFRENIA NO SUS: impacto orçamentário e gestão de riscos como
ferramentas para orientar a alocação nos componentes da assistência
farmacêutica**

Belo Horizonte
2024

Lucas Reis Felício

**ACESSO AOS ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS PARA O TRATAMENTO DE
ESQUIZOFRENIA NO SUS: impacto orçamentário e gestão de riscos como
ferramentas para orientar a alocação nos componentes da assistência
farmacêutica**

Dissertação 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 Mestre em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Área de concentração: Farmacoeconomia

Orientadora: Profa. Dra. Cristina Mariano Ruas

Coorientadora: Profa. Dra. Sarah Nascimento Silva

Belo Horizonte

2024

F314a	Felício, Lucas Reis. Acesso aos antipsicóticos atípicos para o tratamento de esquizofrenia no SUS [recurso eletrônico] : impacto orçamentário e gestão de riscos como ferramentas para orientar a alocação nos componentes da assistência farmacêutica / Lucas Reis Felício. – 2024. 1 recurso eletrônico (120 f. : il.) : pdf Orientadora: Cristina Mariano Ruas. Coorientadora: Sarah Nascimento Silva. Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica. Exigências do sistema: Adobe Acrobat Reader. 1. Esquizofrenia – Teses. 2. Antipsicóticos – Teses. 3. Sistema Único de Saúde – Teses. 4. Orçamentos – Teses. 5. Gerenciamento de risco – Teses. I. Ruas, Cristina Mariano. II. Silva, Sarah Nascimento. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. IV. Título. CDD: 362.1042
-------	--



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

FOLHA DE APROVAÇÃO

ACESSO AOS ANTIPSICÓTICOS NO SUS: IMPACTO ORÇAMENTÁRIO E GESTÃO DE RISCOS COMO FERRAMENTAS
PARA ORIENTAR A ALOCAÇÃO NOS COMPONENTES DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

LUCAS REIS FELICIO

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

Aprovada em 12 de junho de 2024 pela banca constituída pelos membros:

Cristina Mariano Ruas - Orientadora (FAFAR-UFMG)
Sarah Nascimento Silva - Coorientadora (Ministério da Saúde/MS)
Juliana Alvares Teodoro (FAFAR-UFMG)
Ronaldo Portela (Secretaria de Saúde do Distrito Federal)



Documento assinado eletronicamente por **Cristina Mariano Ruas, Professor(a)**, em 13/06/2024, às 09:18, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Juliana Alvares Teodoro, Coordenador(a) de curso de pós-graduação**, em 13/06/2024, às 16:40, 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 **Sarah Nascimento Silva, Usuário Externo**, em 13/06/2024, às 18:59, 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 **Ronaldo Portela, Usuário Externo**, em 14/06/2024, às 08:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **3261252** e o código CRC **112612C6**.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar minha profunda gratidão à minha mãe e à minha esposa pelo apoio incondicional e pela paciência ao longo do período de mestrado. Agradeço também ao meu irmão, amigos e colegas da pós-graduação, que tornaram essa jornada mais prazerosa e enriquecedora.

Agradeço de coração à minha orientadora, Profa. Dra. Cristina, e à minha coorientadora, Dra. Sarah, pela oportunidade de trabalhar em conjunto, pela confiança depositada, pela constante disponibilidade e por todo o apoio prestado.

Por fim, agradeço a toda a equipe do CCATES pela oportunidade de aprendizado na reta final do mestrado. Foi um grande prazer trabalhar com todos vocês!

RESUMO

A esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico grave e crônico, com importantes consequências sociais e econômicas, cujo tratamento é realizado com medicamentos antipsicóticos. Os antipsicóticos são divididos em típicos e atípicos, com eficácia semelhante e divergências em relação aos efeitos adversos, sendo os típicos associados a um maior risco de desenvolvimento de sintomas extrapiramidais, maior descontinuação do tratamento e maiores riscos de rehospitalização. Por outro lado, antipsicóticos atípicos possuem melhor tolerabilidade e estão relacionados a menores taxas de descontinuação. Importantes diretrizes terapêuticas, inclusive a brasileira, recomendam que a escolha do antipsicótico seja realizada avaliando o contexto do paciente de forma individualizada, sem ordem de preferência. O Sistema Único de Saúde (SUS) disponibiliza tanto antipsicóticos típicos quanto atípicos, com diferenças importantes em relação ao acesso e financiamento. Os típicos são disponibilizados na Atenção Primária à Saúde em sua rede capilarizada, por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF) e os atípicos possuem fluxo centralizado, gerenciados no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) pelo governo dos estados. Nesse sentido, uma transferência dos antipsicóticos atípicos do CEAF para o CBAF poderia ser um fator facilitador do acesso, o que também implicaria em consequências financeiras e organizacionais. Este estudo teve como objetivo investigar o acesso aos antipsicóticos atípicos no CBAF como estratégia de ampliação de acesso, por meio de uma análise de gestão de riscos e uma análise de impacto orçamentário (AIO). A análise de gestão de riscos identificou e avaliou de forma sistemática 20 eventos de risco para cada um dos componentes, sendo apontadas as suas consequências e propostas medidas de mitigação. Ambos os componentes apresentaram potencialidades e fragilidades, e a mudança nos fluxos de acesso necessitam da avaliação e monitoramento em um cenário que deve ser avaliado pelos gestores locais. A AIO explorou diferentes cenários e propostas de migração demonstrando que, no contexto da esquizofrenia, a transferência entre componentes pode tanto gerar economia, quanto consequências financeiras consideráveis a depender das premissas adotadas no modelo. Em conjunto, os resultados apontam que mudanças no fluxo de acesso aos antipsicóticos atípicos entre componentes da Assistência Farmacêutica devem ser criteriosamente avaliadas pelos gestores e tomadores de decisão, uma vez que esta análise apontou consequências positivas e negativas em relação à gestão e financiamento.

Palavras-chave: esquizofrenia; antipsicóticos; sistema único de saúde; orçamentos; gerenciamento de risco.

ABSTRACT

Schizophrenia is a severe and chronic psychiatric disorder with significant social and economic consequences, treated with antipsychotic medications. Antipsychotics are classified into typical and atypical categories, with similar efficacy but differing adverse effects. Typical antipsychotics are associated with a higher risk of developing extrapyramidal symptoms, higher treatment discontinuation rates, and increased risks of rehospitalization. In contrast, atypical antipsychotics have better tolerability and are lower discontinuation rates. Major therapeutic guidelines, including those in Brazil, recommend that the choice of antipsychotic be based on an individualized assessment of the patient's context, without a preferential order. The Brazilian Unified Health System (SUS) provides both typical and atypical antipsychotics, with significant differences in access and funding. Typical antipsychotics are available through the Primary Health Care network, funded by the Basic Component of Pharmaceutical Assistance (CBAF), whereas atypical antipsychotics are centrally managed through the Specialized Component of Pharmaceutical Assistance (CEAF) by state governments. Consequently, transferring atypical antipsychotics from CEAF to CBAF could facilitate access, but would also have financial and organizational implications. This study aims to investigate access to atypical antipsychotics in CBAF as a strategy to enhance access, through a risk management analysis and a budget impact analysis (BIA). The risk management analysis systematically identified and evaluated 20 risk events for each component, detailing their consequences and proposing mitigation measures. Both components exhibited strengths and weaknesses, and changes in access flows require evaluation and monitoring by local managers. The BIA explored different scenarios and migration proposals, demonstrating that, in the context of schizophrenia, the transfer between components could either generate savings or incur significant financial consequences, depending on the assumptions used in the model. The results indicate that changes in the access flow of atypical antipsychotics between Pharmaceutical Assistance components should be carefully evaluated by managers and decision-makers, as the analysis revealed both positive and negative consequences for management and financing.

Keywords: schizophrenia; antipsychotics; unified health system; budgets; risk management.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Número de laboratórios fabricantes e apresentações comercializadas em 2022, referentes aos antipsicóticos atípicos disponíveis no SUS.....	30
Tabela 2 - Antipsicóticos disponibilizados no SUS e suas características	30
Tabela 3 - Estimativa da população alvo para AIO da transferência de antipsicóticos atípicos do CEAF para o CBAF, 2025-2029.....	44
Tabela 4 - Estimativa da população elegível e market share em um cenário de referência para AIO do tratamento da esquizofrenia, 2025-2029.....	45
Tabela 5 - Características dos cenários alternativos utilizados no modelo de AIO da inclusão de antipsicóticos atípicos no CBAF	47
Tabela 6 - Apresentações, doses e custos utilizados no modelo de AIO da inclusão de antipsicóticos atípicos no CBAF	48
Tabela 7 - Estimativa da população alvo para AIO da transferência de antipsicóticos atípicos do CEAF para o CBAF, 2025-2029.....	81
Tabela 8- Características dos cenários e <i>Market Share</i> utilizados no modelo de AIO da inclusão de antipsicóticos atípicos no CBAF	83
Tabela 9 - Apresentações, doses e custos utilizados no modelo de AIO da inclusão de antipsicóticos atípicos no CBAF	84
Tabela 10 - Estimativa de custo anual e total do tratamento da esquizofrenia no cenário referência em uma AIO	85
Tabela 11 - Análise de impacto orçamentário da inclusão de antipsicóticos atípicos no CBAF em cenários em diferentes cenários	86
Tabela 12 - Análises de sensibilidade do modelo de AIO da inclusão de antipsicóticos atípicos no CBAF	87

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Escala de avaliação de Impacto e probabilidade atribuídos para o contexto do acesso aos antipsicóticos no Brasil.....	55
Quadro 2 - Levantamento de etapas, processos e riscos potenciais em uma análise de gestão de risco orientada aos componentes da assistência farmacêutica.	57
Quadro 3 - Ações de mitigação e possíveis respostas para os riscos alto e muito alto identificados no componente básico e especializado da assistência farmacêutica...	63

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Etapas da análise de gestão de risco orientada aos processos da assistência farmacêutica.....	53
Figura 2 - Matriz de probabilidade e impacto de riscos identificados no componente básico e especializado da assistência farmacêutica.	61
Figura 3 - Eventos de risco de classificação muito alta ou alta compartilhados e exclusivos, relacionados ao componente básico e especializado da assistência farmacêutica.....	62
Figura 4 - Análises de sensibilidade do modelo de AIO da inclusão de antipsicóticos atípicos no CBAF	87

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF	Assistência Farmacêutica
AIO	Análise de Impacto Orçamentário
APA	<i>American Psychiatric Association</i>
CBAF	Componente Básico da Assistência Farmacêutica
CEAF	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
CGU	Controladoria-Geral da União
CIB	Comissão Intergestores Bipartite
CIT	Comissão Intergestores Tripartite
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
COSO	<i>Committee of Sponsoring Organizations of the Treadway Commission</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
IAFB	Incentivo à Assistência Farmacêutica Básic
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ISPOR	<i>International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
PCDT	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
SABEIS	Sala Aberta de Inteligência em Saúde
SES	Secretaria Estadual de Saúde
SEP	Sintomas Extrapiramidais
SUS	Sistema Único de Saúde
WFSBP	<i>World Federation of Societies of Biological Psychiatry</i>

SUMÁRIO

1	CONSIDERAÇÕES INICIAIS	12
1.1	Introdução	12
1.2	Esquizofrenia	15
1.2.1	Aspectos gerais e prevalência	15
1.2.2	Aspectos econômicos da esquizofrenia.....	18
1.2.3	Tratamento farmacológico	19
1.2.4	Antipsicóticos típicos e atípicos	22
1.3	Características dos antipsicóticos disponíveis no SUS	23
1.4	Mercado farmacêutico e a comercialização de antipsicóticos no Brasil	28
1.5	Acesso aos antipsicóticos no SUS e características do CBAF e CEAF	30
1.6	Diretrizes para o tratamento da esquizofrenia no Brasil e em outros países.....	34
1.7	Análise de impacto orçamentário	37
1.8	Gestão de riscos	39
2	OBJETIVOS.....	41
2.1	Objetivo Geral	41
2.2	Objetivos específicos	41
3	MÉTODOS.....	41
3.1	Análise de gestão de risco	42
3.1	Análise de impacto orçamentário	44
3.1.1	Desenho do estudo.....	44
3.1.2	Perspectiva e horizonte temporal	44
3.1.3	População alvo	44
3.1.4	Cenário referência	45
3.1.5	Cenários alternativos	45
3.1.6	Custos	47
3.1.7	Análise de sensibilidade	48
4	ARTIGO DE RESULTADOS 1	49
5	ARTIGO DE RESULTADOS 2.....	77
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	102
7	CONCLUSÕES.....	103

REFERÊNCIAS.....	104
APÊNDICES.....	118

1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

1.1. Introdução

A esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico grave e frequentemente incapacitante, caracterizado por sintomas psicóticos persistentes. Os pacientes sofrem significativos prejuízos sociais e funcionais, gerando uma considerável carga global de doença (Charlson *et al.*, 2018; Haro; McGrath, 2022; Quevedo; Isquierdo, 2020). A farmacoterapia é a forma primária de tratamento e os antipsicóticos são os medicamentos de primeira escolha (Owen; Sawa; Mortensen, 2016). No Brasil, diferentes antipsicóticos são disponibilizados aos pacientes pelo Sistema Único de Saúde (SUS), os quais apresentam eficácia semelhante, mas diferem principalmente no perfil de eventos adversos (Brasil, 2022; Huhn *et al.*, 2019). As formas de acesso e financiamento desses medicamentos no SUS apresentam diferenças importantes (Brasil, 2017, 2022).

Os sintomas da esquizofrenia são divididos em positivos e negativos. Os positivos são caracterizados por delírios, alucinações, perda de contato com a realidade, discurso e pensamento desorganizado. Os negativos estão associados à expressão emocional diminuída, avolia, motivação prejudicada e retraimento social (APA, 2014; Owen; Sawa; Mortensen, 2016). A prevalência da esquizofrenia varia de 0,3% a 3%, sem evidência de diferenças entre os sexos (Mari; Leitão, 2000; McGrath *et al.*, 2008; Saha *et al.*, 2005). Apesar de possuir uma prevalência relativamente baixa, no ano de 2019 a esquizofrenia resultou em 15,1 milhões de anos de vida perdidos ajustados por incapacidade, no mundo (GBD 2019 Mental Disorders Collaborators, 2022). A taxa de desemprego nessa população é muito alta, variando de 50% a 95%, e a expectativa de vida é menor que a da população geral em 13,8 anos e 11,8 anos para homens e mulheres, respectivamente (Bouwman *et al.*, 2015; Weye *et al.*, 2020).

Os antipsicóticos são, habitualmente, divididos em dois grupos: típicos e atípicos. Os dois grupos apresentam diferenças discretas em relação à eficácia, com exceção da clozapina. No entanto, distinguem-se substancialmente em relação aos efeitos adversos (Huhn *et al.*, 2019; Leucht *et al.*, 2013). A principal vantagem dos antipsicóticos atípicos é o seu perfil de segurança superior em relação a efeitos adversos extrapiramidais (Melnik *et al.*, 2010). Por outro lado, antipsicóticos típicos apresentam

maior incidência de efeitos como acatisia, parksonismo e discinesia, frequentemente limitando o seu uso prolongado, levando a não adesão ao tratamento e piora clínica (Huhn *et al.*, 2019; Melnik *et al.*, 2010). A falta de adesão pode aumentar em 100,3% o risco de readmissão hospitalar, gerando mais custos ao sistema de saúde (Portela *et al.*, 2022). A escolha do antipsicótico deve ser individualizada, levando em consideração a resposta específica de cada paciente, equilibrando a eficácia do tratamento e os efeitos adversos (APA, 2021; Brasil, 2013c; Huhn *et al.*, 2019; Leucht *et al.*, 2013; Smith; Leucht; Davis, 2019). Com base na eficácia semelhante, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) brasileiro, assim como outras diretrizes clínicas relevantes, não estabelece um algoritmo de tratamento, cabendo ao prescritor avaliar as condições globais do paciente para indicar o antipsicótico mais adequado (APA, 2021; Brasil, 2013c; NICE, 2014).

A gestão dos antipsicóticos no SUS é realizada considerando a organização em componentes da Assistência Farmacêutica (AF), com marcantes diferenças na estrutura e no financiamento, questões definidas pela legislação e pactuações entre os gestores de saúde (Brasil, 2017). Nas unidades da atenção primária dos municípios são disponibilizados os antipsicóticos típicos, incluídos no componente básico da assistência farmacêutica (CBAF). Já os atípicos possuem fluxo centralizado, gerenciados no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) pelo governo dos estados (Brasil, 2022). A escolha do antipsicótico e sua forma de acesso podem ser condições importantes para direcionar a adesão dos pacientes e minimizar a interrupção do tratamento, situação relatada com frequência no tratamento da esquizofrenia (Portela *et al.*, 2022; Semahegn *et al.*, 2018).

Por estarem incluídos no CEAF, o acesso aos antipsicóticos atípicos requer que o paciente ou seu representante apresente diversos documentos pelo menos a cada seis meses. A solicitação do medicamento é submetida à análise, podendo ser deferida, devolvida por falta de documentos ou indeferida (Brasil, 2017). Os medicamentos do CEAF são financiados de acordo com um sistema de divisão em grupos. Medicamentos do grupo 1 são financiados pelo Ministério da Saúde, medicamentos do grupo 2 são financiados pelas Secretarias de Estado de Saúde (SES) e medicamentos do grupo 3 seguem a mesma lógica de financiamento do CBAF (Brasil, 2022). No CBAF estão incluídos os antipsicóticos típicos e o acesso ocorre de

forma mais simples e abrangente quando comparado ao CEAF. O CBAF apresenta maior nível de descentralização e vinculação obrigatória à atenção primária à saúde, sendo exigido prescrição médica e documentos pessoais para o acesso. O financiamento do CBAF é de responsabilidade da União, dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios (Brasil, 2017).

A definição sobre a alocação de um medicamento em um determinado componente da AF envolve consequências relacionadas ao financiamento e acesso (Brasil, 2017). Para tomada de decisão em sistemas de saúde, cujos recursos são limitados, é fundamental a realização de análises com perspectivas econômicas e de gestão (Mauskopf; Earnshaw, 2017). Uma análise de impacto orçamentário (AIO) estima as mudanças esperadas nas despesas de um sistema de saúde após a adoção de uma nova tecnologia ou intervenção (Brasil, 2012; Costa *et al.*, 2019; Rodrigues, 2019). Nesse sentido, a AIO se apresenta como uma ferramenta importante para a organização da AF no SUS, no que tange ao planejamento financeiro, seguida de diversas pactuações a fim de definir as responsabilidades de cada esfera de gestão e fluxos de acesso. Além disso, para deliberação acerca da alocação de um medicamento em um componente, é fundamental dimensionar as possíveis ameaças e oportunidades envolvidas, o que pode ser realizado a através da gestão de riscos. A gestão de riscos, quando corretamente implementada e aplicada de forma sistemática, estruturada e oportuna, gera benefícios que impactam diretamente os cidadãos e outras partes interessadas da organização pública (Brasil, 2021).

Considerando a relevância sanitária e social da esquizofrenia, bem como as diferenças de acesso e tolerabilidade entre os antipsicóticos, reavaliar a forma de organização de acesso a esses medicamentos em cada componente da AF pode ser uma importante proposição para melhor assistir os pacientes. Tal proposição requer uma análise de projeção de gastos, além de uma análise situacional a fim de descrever consequências e impactos para os serviços, gestores e usuários. Propõe-se, com este trabalho, o dimensionamento das consequências orçamentárias e em relação ao acesso aos antipsicóticos atípicos, considerando uma possível transferência de antipsicóticos atípicos do CEAF para o CBAF.

1.2. Esquizofrenia

1.1.1. Aspectos gerais e prevalência

A esquizofrenia é um importante problema de saúde, com implicações sanitárias, sociais e econômicas significativas. Os sintomas costumam surgir no início da vida adulta, sendo que a maioria dos pacientes manifestam um desenvolvimento lento e gradativo de uma variedade de sinais e sintomas clinicamente importantes. A taxa de desemprego nessa população é alta, variando de 50% a 95% (Bouwman *et al.*, 2015). A expectativa de vida dos pacientes é menor que a da população geral em 13,8 anos e 11,8 anos para homens e mulheres, respectivamente (Weye *et al.*, 2020). O curso da esquizofrenia parece ser favorável em apenas 20% dos casos, e um número pequeno de indivíduos obtém recuperação completa. A maior parte dos pacientes, dada a gravidade do quadro, necessita de apoio formal ou informal na vida cotidiana e permanecem cronicamente doentes, com exacerbações e remissões de sintomas da fase ativa (APA, 2014; Stępnicki; Kondej; Kaczor, 2018).

Embora a esquizofrenia não apresente nenhum sintoma próprio e exclusivo, existe uma hierarquia de sintomas que devem estar presentes para caracterização do transtorno (Brasil, 2013c). Indivíduos que desenvolvem esquizofrenia terão combinações de sintomas e experiências que podem variar de acordo com circunstâncias particulares (NICE, 2014). Os sintomas são: delírios, alucinações, discurso desorganizado, comportamento grosseiramente desorganizado ou catatônico e sintomas negativos. Os sintomas negativos são principalmente caracterizados pela expressão emocional diminuída e avolia (APA, 2014; Owen; Sawa; Mortensen, 2016). Os delírios e as alucinações constituem as características fundamentais da psicose e, com frequência, são denominados “sintomas positivos” (Stahl, 2021).

O diagnóstico é feito clinicamente, com base na avaliação do estado mental do paciente, não existindo nenhum tipo de biomarcador (Owen; Sawa; Mortensen, 2016). São necessários dois ou mais sintomas presentes por uma quantidade significativa de tempo e, pelo menos um dos sintomas deve ser delírios, alucinações ou discurso desorganizado para caracterização do transtorno. Para realização do diagnóstico da esquizofrenia, além da apresentação dos sintomas já citados, é necessário ainda que

o indivíduo apresente sinais contínuos de perturbação durante, pelo menos, seis meses e prejuízos em áreas importantes como trabalho, relações interpessoais e autocuidado (APA, 2014).

A esquizofrenia é compreendida como um transtorno do neurodesenvolvimento ou, de forma mais precisa, um conjunto de alterações do neurodesenvolvimento que envolvem anormalidades em diferentes circuitos cerebrais (Insel, 2010; Stahl, 2021). Muitos estudos de imagem cerebral e neuropatologia têm tentado relacionar as manifestações da esquizofrenia a alterações na estrutura ou função de regiões e circuitos cerebrais específicos (Owen; Sawa; Mortensen, 2016). A hipótese mais amplamente difundida é chamada de dopaminérgica, que foi proposta pela primeira vez na década de 1960, quando a clorpromazina foi introduzida como antipsicótico e se mostrou eficaz no tratamento dos sintomas positivos da doença. Posteriormente, a descoberta de que a anfetamina induz a psicose foi outra evidência do papel da dopamina em excesso na esquizofrenia (Lau *et al.*, 2013; Stępnicki; Kondej; Kaczor, 2018).

De acordo com a hipótese dopaminérgica, alterações na neurotransmissão dopaminérgica na via mesolímbica, seriam responsáveis pelos chamados sintomas positivos. Alterações da transmissão dopaminérgica na via mesocortical, causariam os sintomas negativos (Stahl, 2021; Stępnicki; Kondej; Kaczor, 2018). Essa hipótese é complementada, atualmente, pela hipótese glutamatérgica, que considera mudanças na conectividade neuronal pré-frontal envolvendo a neurotransmissão glutamatérgica em receptores NMDA (N-Metil-D-Aspartato). A hipótese glutamatérgica da esquizofrenia apoia-se no fato de que antagonistas dos receptores NMDA, como a cetamina e a fenciclidina, podem induzir uma síndrome semelhante à esquizofrenia. Existe ainda uma terceira hipótese, chamada de serotoninérgica. Essa hipótese é derivada dos relatos sobre o mecanismo de ação da droga alucinógena dietilamida do ácido lisérgico (LSD) e sua ligação com a serotonina (Quevedo; Isquierdo, 2020; Stahl, 2021; Stępnicki; Kondej; Kaczor, 2018).

A esquizofrenia é um transtorno que apresenta uma prevalência relativamente baixa (Charlson *et al.*, 2018). Existem vários estudos e revisões sobre a prevalência que, apesar de ser baixa, é acompanhada de uma certa variabilidade. No Brasil, foi realizado um estudo epidemiológico em 1992 para estimativa de morbidade

psiquiátrica em três capitais e foram encontradas prevalências de 0,3% a 2,4% em relação às psicoses não afetivas (Filho *et al.*, 1992) .

Uma revisão sistemática realizada em 2005 extraiu dados de 132 estudos em 46 países e encontrou uma prevalência mediana de 0,33% para esquizofrenia. Os autores também encontraram uma prevalência maior em indivíduos migrantes e em populações de países desenvolvidos. Não foram identificadas diferenças significativas entre homens e mulheres (Saha *et al.*, 2005). Posteriormente, outra revisão sistemática sobre estudos de prevalência publicada em 2008, baseada em 188 estudos, aponta o mesmo dado de prevalência, 0,33%, e cita que a epidemiologia da esquizofrenia é caracterizada por variabilidade proeminente (McGrath *et al.*, 2008). Os aspectos da recuperação da esquizofrenia são multidimensionais, o que pode influenciar nos dados epidemiológicos. Não está claro se os indivíduos que estão livres de sintomas positivos, mas que têm uma leve incapacidade residual, devem ser considerados como casos "ativos" ou não (Saha *et al.*, 2005).

Existe também uma crescente concordância de que a variabilidade na prevalência da esquizofrenia em estudos epidemiológicos é influenciada, em parte, pelas divergências nos aspectos metodológicos dos estudos, além de outros fatores, tais como os genéticos e ambientais. De acordo com os critérios de inclusão adotados nos estudos, os valores podem sofrer variações. Dados de prevalência global publicados em 2018 apontam para uma prevalência média de 0,53% quando os estudos consideram somente pacientes com diagnóstico de esquizofrenia, 0,57% para indivíduos com esquizofrenia e transtornos relacionados e 0,82% para indivíduos com diagnóstico provável de esquizofrenia (Moreno-Küstner; Martín; Pastor, 2018).

A rede colaborativa responsável pelo estudo Global Burden of Disease realizou um amplo levantamento com o objetivo de estimar a prevalência global, regional e nacional para transtornos mentais de 1990 a 2019. De acordo com o estudo, a prevalência estimada da esquizofrenia ajustada por idade é de 0,3134% (0,2519%-0,3809%) para a América do Sul. A diferenciação regional é importante no contexto da esquizofrenia, uma vez que existem dados que demonstram diferenças de prevalência, com países desenvolvidos apresentando estimativas mais altas do que economias menos desenvolvidas (APA, 2014; McGrath *et al.*, 2008; Saha *et al.*, 2005).

1.1.2. Aspectos econômicos da esquizofrenia

Apesar de possuir uma prevalência relativamente baixa, a esquizofrenia possui uma significativa carga financeira e social, afetando não apenas o paciente, mas também a família, os cuidadores e a sociedade como um todo. A carga econômica da esquizofrenia pode ser classificada em diferentes tipos de custos: diretos, indiretos e intangíveis. Os custos diretos referem-se às despesas relacionadas ao tratamento da doença, como medicamentos e hospitalização. Os custos indiretos estão associados à perda de produtividade, como a incapacidade de trabalhar. Por fim, os custos intangíveis estão relacionados à dor e ao sofrimento enfrentados pelas pessoas com esquizofrenia e seus familiares (Daltio; Mari; Ferraz, 2007).

Há uma grande variação entre os estudos que buscam determinar os custos associados à esquizofrenia. Tanto a metodologia quanto as estimativas podem variar significativamente entre países e até mesmo entre diferentes estudos, tornando desafiador comparar os resultados encontrados (Daltio; Mari; Ferraz, 2007). O ônus econômico estimado da esquizofrenia nos EUA em 2019 foi de US\$ 343,2 bilhões incluindo US\$ 251,9 bilhões em custos indiretos (73,4%), US\$ 62,3 bilhões em custos diretos com cuidados de saúde (18,2%) e US\$ 35,0 bilhões em custos diretos não relacionados à saúde (10,2%). Custos diretos não relacionados à saúde incluem gastos com a aplicação da lei, abrigos para pessoas sem teto e pesquisas. Os principais impulsionadores dos custos indiretos foram o cuidado de pacientes (US\$ 112,3 bilhões), mortalidade prematura (US\$ 77,9 bilhões) e desemprego (US\$ 54,2 bilhões) (Kadakia *et al.*, 2022).

Em geral, os estudos apontam que os custos indiretos são responsáveis por 50% a 85% dos custos totais associados à esquizofrenia. Além disso, o ônus econômico da esquizofrenia estimado pode variar entre 0,02% a 1,65% do produto interno bruto dos países (Chaiyakunapruk *et al.*, 2016).

Os custos de hospitalização representam, proporcionalmente, o maior custo médio anual por paciente podendo corresponder a aproximadamente 20-99% dos custos diretos (Barbosa *et al.*, 2018; Kotzeva *et al.*, 2023). Portanto, reduzir o tempo de internação ou a taxa de recaída pode ser um aspecto-chave para diminuir a carga econômica da esquizofrenia. Nesse contexto, um estudo conduzido no Brasil apontou

que o tempo médio de internação observado para pacientes com esquizofrenia foi próximo de 30 dias e o custo do tratamento hospitalar da esquizofrenia foi de aproximadamente R\$11.713,07 por internação (Rodrigues *et al.*, 2016).

A recaída na esquizofrenia, que pode estar relacionada à falta de adesão ao tratamento farmacológico, é também um dos aspectos onerosos. Os custos para os pacientes que recaem podem ser até quatro vezes maiores em comparação com aqueles que não apresentam recaídas (Daltio; Mari; Ferraz, 2007). Sendo assim, o controle das recaídas e manutenção da adesão ao tratamento são essenciais para melhorar prognóstico do paciente com esquizofrenia e para redução dos recursos de saúde pública necessários para o tratamento (Pai; Vella, 2022; Pennington; McCrone, 2017). No Brasil, um estudo realizado em 2013 teve como objetivo estimar o custo da recaída no tratamento da esquizofrenia. De acordo com os autores, a recaída na esquizofrenia resultou em um custo de R\$ 1,07 bilhão em 2013, com um gasto médio de R\$ 12.108,00 por paciente que apresentou recaída (Tay-Teo *et al.*, 2014).

Em um outro estudo, Barbosa (2015) realizou uma análise econômica, do tipo análise de gastos, para avaliar os custos referentes ao uso de antipsicóticos atípicos, serviços ambulatoriais e hospitalares no tratamento da esquizofrenia. O estudo incluiu dados de 241.074 pacientes acompanhados pelo SUS e constatou que o gasto total no período de 2000 a 2010 foi de R\$1.987.509.756,62. Além disso, o estudo identificou que, no âmbito hospitalar, o tratamento psiquiátrico representou 67,0% dos gastos.

1.1.3. Tratamento farmacológico

Os antipsicóticos são considerados eficazes na redução dos sintomas positivos da esquizofrenia, tais como alucinações auditivas e delírios, e continuam sendo a primeira escolha do tratamento farmacológico, tanto no período agudo como no tratamento de longo prazo (Owen; Sawa; Mortensen, 2016). Existem limitadas evidências acerca da melhora significativa dos sintomas negativos e cognitivos por meio do uso de medicamentos antipsicóticos, a menos que estes estejam relacionados secundariamente aos sintomas positivos (McCutcheon; Reis Marques; Howes, 2020). Há evidências de que o tratamento de manutenção a longo prazo com medicamentos antipsicóticos é eficaz na prevenção de recaídas. No entanto, efeitos colaterais problemáticos, como ganho de peso, distúrbios de movimento e sedação,

são comuns e podem levar a uma baixa adesão. É recomendado, portanto, que os pacientes com esquizofrenia sejam tratados com medicamentos antipsicóticos e que sejam monitorados em relação aos efeitos adversos. Mesmo os pacientes cujos sintomas melhoraram com o uso de antipsicóticos devem continuar sendo tratados (APA, 2021).

Os antipsicóticos foram introduzidos na prática clínica na década de 1960, com o uso da clorpromazina. Desde então, a maioria dos medicamentos antipsicóticos utilizados no tratamento da esquizofrenia obtém sua eficácia através do bloqueio do receptor D2 da dopamina (Owen; Sawa; Mortensen, 2016). A clorpromazina foi lançada no mercado anteriormente, devido às suas propriedades antieméticas e sedativas, mas foi na década de 1960 que esse fármaco revolucionou o tratamento da esquizofrenia. A sua utilização permitiu abandonar abordagens mais antigas, não comprovadas e ineficazes, como comas insulínicos e lobotomias, além de contribuir para a desinstitucionalização dos pacientes. O sucesso alcançado com a clorpromazina impulsionou pesquisas adicionais para o desenvolvimento de outros agentes com propriedades semelhantes. Esses esforços resultaram na disponibilização comercial de mais de 40 antipsicóticos da chamada primeira geração, também conhecidos como "típicos" (Dimitrelis; Shankar, 2016).

O impacto do uso de antipsicóticos na saúde pública, no contexto da esquizofrenia, foi enorme desde a sua introdução. O número de leitos psiquiátricos no sistema de saúde britânico (National Health Service) sofreu uma redução significativa ao longo dos anos, diminuindo de um pico de 150.000 na década de 1950 para menos de 30.000 nos anos 2000. Anteriormente, a maioria desses leitos era ocupada por pacientes com esquizofrenia em internações de longa duração (Cunningham Owens; Johnstone, 2018).

Os antipsicóticos típicos apresentam eficácia no alívio dos sintomas da esquizofrenia, entretanto o bloqueio substancial de receptores D2 na via dopaminérgica nigroestriatal gerado é capaz de provocar vários distúrbios do movimento como distonia aguda, acatisia, parkinsonismo e discinesia tardia. Como a via nigroestriatal é parte do sistema nervoso extrapiramidal, esses efeitos adversos motores associados ao bloqueio dos receptores D2 nessa via também são denominados sintomas extrapiramidais (SEP) (Peluso *et al.*, 2012; Stahl, 2021). Após a introdução da

clorpromazina, diversos outros medicamentos antipsicóticos, como o haloperidol e a tioridazina foram utilizados no tratamento da esquizofrenia. Embora tenham sido considerados eficazes, esses medicamentos também apresentaram efeitos adversos importantes (Ramachandraiah; Subramaniam; Tancer, 2009).

A longo prazo, o bloqueio constante de receptores D2 na via nigroestriatal gerado pelos antipsicóticos típicos pode produzir um distúrbio chamado de discinesia tardia. Mastigação constante, movimentação da língua, caretas e movimentação dos membros são algumas das características do quadro. Aproximadamente 5% dos pacientes em uso de antipsicóticos típicos desenvolvem discinesia tardia a cada ano. Essa taxa não é encorajadora, especialmente considerando que a esquizofrenia é uma doença crônica que tem início por volta dos 20 anos e dura a vida toda. Em idosos, o risco de desenvolver discinesia tardia pode chegar a 25% no primeiro ano de exposição aos antipsicóticos típicos (Stahl, 2021).

Até a década de 1970, a crença predominante no meio clínico era que os SEP eram necessários para a eficácia antipsicótica. A clozapina, que havia sido sintetizada ainda na década de 1950, foi chamada de atípica e teve inicialmente um interesse limitado justamente por não gerar SEP. Entretanto, no início da década de 1970 a crença predominante de que os antipsicóticos estavam necessariamente associados a SEP passou a ser questionada. Através de estudos com pacientes tratados com clozapina, foi demonstrado que a eficácia antipsicótica desse medicamento não dependia do surgimento desses sintomas indesejados. Além disso, foi observado que a clozapina, como um antipsicótico atípico que não causava efeitos extrapiramidais óbvios, apresentava uma excelente eficácia clínica abrangendo vários domínios de sintomas (Khokhar *et al.*, 2018).

Após o advento da clozapina, vários antipsicóticos atípicos como risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona e agentes similares surgiram na década de 1990, como opções de tratamento farmacológico da esquizofrenia. Esses medicamentos foram considerados tão eficazes quanto os antipsicóticos convencionais, porém com menor propensão a causar SEP. No entanto, eles apresentavam outros efeitos colaterais inerentes ao grupo, como a síndrome metabólica (Ramachandraiah; Subramaniam; Tancer, 2009). Em suma, um antipsicótico atípico passou a ser mais

precisamente e simplesmente descrito como aquele que produz efeitos extrapiramidais mínimos em doses clinicamente eficazes (Meltzer, 2013).

1.1.4. Antipsicóticos típicos e atípicos

A comparação entre antipsicóticos típicos e atípicos é de grande importância e existem questionamentos sobre o valor dessa distinção. Várias críticas são baseadas nos resultados de um estudo americano conduzido por Meyer et al. (2005), chamado *Clinical Antipsychotic Trials in Interventions Effectiveness* (CATIE) e no estudo conduzido por (Jones et al., 2006) chamado *Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study* (CUtLASS). Estes estudos sugeriram que, com exceção da clozapina, não há diferenças significativas em termos de eficácia geral entre esses dois tipos de antipsicóticos. O estudo CATIE também investigou os efeitos dos antipsicóticos típicos e atípicos na cognição, um aspecto crítico devido à sua relevância para o resultado funcional na esquizofrenia. Nesse contexto, os objetivos atuais na descoberta de novos medicamentos incluem o desenvolvimento de antipsicóticos que não apenas minimizem os efeitos extrapiramidais, mas também melhorem a cognição (Meltzer, 2013).

Revisões sistemáticas publicadas nos últimos anos têm confirmado que, de fato, a diferença de eficácia entre os antipsicóticos típicos e atípicos é discreta, entretanto, existem diferenças marcantes em relação aos efeitos adversos e descontinuação (Huhn et al., 2019). Os antipsicóticos atípicos foram considerados significativamente superiores em relação a melhora dos sintomas negativos, cognição global e resultados de recaídas a longo prazo em comparação com os antipsicóticos típicos (Zhang et al., 2013).

Antipsicóticos típicos e atípicos foram comparados em relação à efetividade no primeiro episódio de psicose. A não adesão ao tratamento farmacológico parece representar maior risco de recaída após um primeiro episódio psicótico. As recaídas envolvem um risco aumentado de uma resposta pior e retardada no episódio subsequente, demandando doses mais altas de tratamento, possíveis emergências e duração mais longa de psicose ativa (Gómez-Revuelta et al., 2020). A falta de eficácia, baixa tolerabilidade e aceitabilidade são outras causas importantes que aumentam o risco de descontinuação durante as fases iniciais após um primeiro episódio psicótico

(Leucht *et al.*, 2013). Olanzapina e risperidona, que são antipsicóticos atípicos, apresentaram claras vantagens em relação ao haloperidol para o tratamento de primeira linha do primeiro episódio psicótico em termos de efetividade, sendo a medida primária de efetividade a interrupção do tratamento por qualquer motivo (Gómez-Revuelta *et al.*, 2020).

Uma revisão sistemática com meta-análise de rede conduzida por Huhn *et al.* (2019) comparou a eficácia e tolerabilidade de 32 antipsicóticos de uso oral para o tratamento de adultos com esquizofrenia com múltiplos episódios de psicose. Os autores observaram que existem diferenças significativas em relação aos efeitos adversos dos antipsicóticos. Olanzapina, quetiapina e risperidona foram significativamente melhores que o haloperidol em relação aos SEP. Olanzapina e, em menor extensão, risperidona reduziram sintomas negativos mais do que outras drogas. Olanzapina foi associada a uma redução significativamente maior dos sintomas depressivos em comparação com muitos outros medicamentos e haloperidol foi o medicamento com maior taxa de descontinuação (Huhn *et al.*, 2019).

Portela *et al.*, (2022) avaliaram os fatores de risco associados às readmissões de pacientes com transtornos mentais graves em tratamento com antipsicóticos. O estudo incluiu pacientes com transtorno mental grave hospitalizados por distúrbios com episódios psicóticos recorrentes, como esquizofrenia e outros. Os pacientes foram acompanhados durante um período de 5 anos. Os resultados encontrados pelos autores mostram que a não adesão ao tratamento com antipsicóticos aumenta significativamente o risco de readmissão. Além disso, o risco de readmissão é maior quando se utiliza um antipsicótico típico, em comparação ao uso de antipsicóticos atípicos (Portela *et al.*, 2022).

1.3. Características dos antipsicóticos disponíveis no SUS

O SUS disponibiliza, atualmente, sete fármacos para o tratamento da esquizofrenia: haloperidol, clorpromazina, risperidona, quetiapina, olanzapina, ziprasidona e clozapina (Brasil, 2022). Os tratamentos, de acordo com o PCDT, devem ser feitos em monoterapia e a clozapina é reservada para casos de pacientes não responsivos a outros antipsicóticos (Brasil, 2013c). O tratamento com clozapina é também recomendado para pacientes diagnosticados com esquizofrenia que apresentam risco

de suicídio atual e para aqueles que desenvolvem discinesia tardia com repercussão significativa (Brasil, 2013c).

O haloperidol é um antipsicótico típico que foi sintetizado pela primeira vez em fevereiro de 1958 por Bert Hermans nos Laboratórios Janssen, na Bélgica. Recebeu o nome genérico de "haloperidol" devido aos dois substituintes halogenados presentes na sua estrutura química. Comercializado sob o nome de Haldol, o haloperidol foi lançado na Bélgica em 1959 e posteriormente em outros países, incluindo os Estados Unidos. Atualmente, é considerado um medicamento essencial pela Lista Modelo de Medicamentos da Organização Mundial da Saúde (López-Muñoz; Alamo, 2009).

Assim como os demais antipsicóticos típicos, o haloperidol reduz os sintomas positivos da esquizofrenia ao bloquear os receptores dopaminérgicos D2 na via mesolímbica. Entre os antipsicóticos típicos, o haloperidol é o mais comumente utilizado e é classificado como um antipsicótico de alta potência. Ele foi amplamente revisado e comparado com exemplos representativos de antipsicóticos atípicos. O haloperidol mostrou ser eficaz no tratamento de sintomas positivos da esquizofrenia, como alucinações e delírios. No entanto, está associado a um maior risco de efeitos colaterais extrapiramidais em comparação com antipsicóticos atípicos (López-Muñoz; Alamo, 2009; Stahl, 2021).

A clorpromazina foi sintetizada em 1951 e foi o primeiro medicamento antipsicótico a ser introduzido na prática clínica. Inicialmente, foi empregada em pacientes psiquiátricos devido ao seu potente efeito tranquilizante. Foi considerada uma "lobotomia farmacológica" temporária e demonstrou resultados promissores no tratamento da psicose. Os primeiros estudos clínicos demonstraram que o uso de clorpromazina fazia com que os pacientes ficassem consideravelmente calmos e induzia um estado de sedação. Após a sua introdução, começou a ser utilizada nos Estados Unidos para tratar esquizofrenia, mania, agitação psicomotora e outros transtornos psicóticos. Seu impacto na desinstitucionalização de hospitais psiquiátricos foi comparado ao efeito da penicilina no combate a doenças infecciosas (Haddad, 2016; Ramachandraiah; Subramaniam; Tancer, 2009).

A clorpromazina é considerada um antipsicótico de baixa potência e, nesse sentido, necessita de doses mais altas para que tenha ação antipsicótica. Os antipsicóticos

considerados de baixa potência apresentam maiores propriedades anticolinérgicas e anti-histamínicas e possuem maior ação sedativa, em geral. A clorpromazina também é capaz de reduzir os sintomas positivos da esquizofrenia ao bloquear os receptores dopaminérgicos D2 na via mesolímbica e está associada a diversos efeitos colaterais, incluindo SEP, sedação e ganho de peso (Stahl, 2021).

A risperidona é um antipsicótico atípico que teve o seu desenvolvimento iniciado ainda na década de 1980. No ano de 1993 foi aprovada pelo *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos para o tratamento da esquizofrenia em adultos (Chopko; Lindsley, 2018). A risperidona apresenta uma menor probabilidade de produção de SEP e, em ensaios clínicos, é relacionada a um menor índice de abandono de tratamento quando compara ao haloperidol (Madaan, 2011). Apesar de ser atípica em termos de redução dos SEP em doses mais baixas, a risperidona eleva os níveis de prolactina até mesmo em doses baixas e apresenta risco moderado de ganho de peso e dislipidemia. Do ponto de vista farmacológico, a risperidona e outros antipsicóticos atípicos podem ser caracterizados como antagonistas da serotonina-dopamina. O fármaco produz um efeito simultâneo nos receptores de serotonina 5HT2A, que acompanha o antagonismo dos receptores dopaminérgicos D2. Além do antagonismo de 5HT2A, ações agonistas parciais em receptores 5HT1A e D2 podem também mediar, hipoteticamente, o perfil de menos SEP com efeitos antipsicóticos comparáveis aos antipsicóticos típicos (Stahl, 2021).

A quetiapina é um antipsicótico atípico e foi desenvolvida em 1985 pela farmacêutica AstraZeneca. Ela recebeu aprovação oficial da FDA em setembro de 1997 e aprovação na Alemanha em 2000. A versão original de liberação imediata foi o terceiro antipsicótico mais prescrito no Reino Unido de 2004 a 2007 e, até 2008, havia sido utilizado por mais de 25 milhões de pessoas em todo o mundo. A quetiapina tem eficácia clínica dependente da dose e também atua como antagonista nos receptores de serotonina 5HT2A e dopamina D2 (Curry; Richards, 2022; Hutton *et al.*, 2015; Riedel *et al.*, 2007).

Apesar dessa semelhança com os demais antipsicóticos atípicos, a quetiapina possui várias propriedades farmacológicas distintas, especialmente quando administrada em diferentes doses e formulações orais. As suas ações farmacológicas são o resultado das interações combinadas tanto da própria quetiapina quanto de seu metabólito ativo,

a norquetiapina. Em doses baixas a quetiapina apresenta efeitos hipnóticos e sedativos atribuídos ao bloqueio de receptores histamínicos, em doses intermediárias apresenta efeitos sobre o humor e somente em doses mais altas a quetiapina exerce atividades antipsicóticas significativas. Independentemente da dose ou da formulação utilizada, a quetiapina pode ser considerada "muito atípica", pois ela apresenta um perfil incomum de SEP, uma vez que praticamente não os provoca em qualquer quantidade administrada (Curry; Richards, 2022; Stahl, 2021).

A olanzapina é também um antipsicótico atípico e teve a sua aprovação para o tratamento da esquizofrenia, pela primeira vez, em 1996 pelo FDA. Várias meta-análises foram publicadas estabelecendo a eficácia antipsicótica da olanzapina associada a menor ocorrência de SEP, quando comparada a antipsicóticos típicos. Devido ao risco de efeitos metabólicos e ganho de peso significativo, algumas diretrizes posicionam a olanzapina como uma terapia de segunda escolha para o tratamento da esquizofrenia (Citrome *et al.*, 2019). A olanzapina se mostrou superior ao haloperidol no tratamento de manutenção da esquizofrenia em relação à prevenção de recaídas (Tran *et al.*, 1998). O fármaco, assim como os demais antipsicóticos atípicos, age através do bloqueio de receptores 5HT_{2A} e D₂ e possui uma estrutura química relacionada com a clozapina. Apresenta ações sedativas inferiores à clozapina, mas também é antagonista de receptores muscarínicos, histamínicos H₁ e α ₁-adrenérgicos (Stahl, 2021).

A ziprasidona é mais um dos antipsicóticos atípicos disponibilizados pelo SUS e foi aprovada em 2001 para utilização em pacientes com diagnóstico de esquizofrenia (Mattei; Rapagnani; Stahl, 2011). Demonstra uma baixa tendência a causar SEP, apresenta um perfil de tolerabilidade favorável, não promove ganho de peso significativo e possui baixa propensão para a indução de complicações metabólicas. Entretanto é importante considerar o risco aumentado de prolongamento de intervalo QT, apesar de sua ocorrência ser relativamente baixa (Harrison; Scott, 2006). A realização rotineira de eletrocardiograma não é, em geral, recomendada. Contudo, é importante exercer cautela ao administrar qualquer antipsicótico atípico a pacientes com problemas cardíacos, ou que estejam utilizando outros fármacos que afetem a função cardíaca, bem como àqueles com histórico de síncope ou morte súbita em sua história familiar. Essa avaliação é parte essencial do cálculo individualizado de risco-benefício realizado antes da prescrição de qualquer antipsicótico atípico (Stahl, 2021).

A clozapina foi sintetizada pela primeira vez em 1959 em pesquisas que buscavam o desenvolvimento de compostos tricíclicos em busca de atividade antidepressiva. Foi o primeiro antipsicótico a ser reconhecido como atípico e é considerada o “protótipo”(Khokhar *et al.*, 2018). Causa poucos efeitos colaterais extrapiramidais ou nenhum, não provoca discinesia tardia nem elevação da prolactina e apresenta um dos mais complexos perfis farmacológicos dentre os antipsicóticos atípicos (Stahl, 2021). Após a sua introdução na prática clínica, conforme a clozapina ganhava maior uso na Europa, surgiram preocupações com um efeito colateral alarmante que limitou sua popularidade. Em um ensaio clínico realizado na Finlândia, 16 pacientes desenvolveram agranulocitose, com 8 deles tendo falecido devido a infecções. Como resultado deste relato, o uso da clozapina sofreu uma drástica redução e as pesquisas sobre o medicamento foram interrompidas. No final da década de 1980 novos estudos mudaram drasticamente o cenário da clozapina ao demonstrar que o fármaco era eficaz no tratamento de pacientes refratários a outros antipsicóticos e que possuía superioridade frente a clorpromazina. A farmacêutica Sandoz utilizou os resultados dos estudos para solicitar ao FDA autorização para o uso da clozapina no tratamento da esquizofrenia resistente, com a exigência de exames de sangue para monitorar o risco de agranulocitose. Com tal uso cuidadoso, incluindo a interrupção do uso ao primeiro sinal de possível agranulocitose, a taxa de agranulocitose foi relatada em 0,38%. Além disso, a clozapina demonstrou reduzir os riscos de suicídio em pacientes com esquizofrenia, quando comparada a outros antipsicóticos (Khokhar *et al.*, 2018). Clozapina é o único antipsicótico atípico reconhecido como particularmente efetivo quando outros agentes antipsicóticos falham e é considerada como “padrão-ouro” para a sua eficácia na esquizofrenia (Khokhar *et al.*, 2018; Schulte, 2006; Stahl, 2021).

Apesar de sua farmacologia complexa, as propriedades da clozapina foram relacionadas particularmente com a presença de antagonismo nos receptores de serotonina 5HT_{2A}, além do antagonismo no receptor de dopamina D₂ dos antipsicóticos convencionais. Não se sabe qual das propriedades farmacológicas é responsável por esse padrão-ouro de maior eficácia da clozapina, mas é pouco provável que se trate simplesmente do antagonismo de 5HT_{2A}, já que a clozapina pode demonstrar maior eficácia do que outros antipsicóticos atípicos que compartilham essa propriedade farmacológica (Stahl, 2021).

1.4. Mercado farmacêutico e a comercialização de antipsicóticos no Brasil

O mercado farmacêutico é uma área de extrema relevância, com várias dimensões que o tornam estratégico e impactante na sociedade. Em primeiro lugar, destaca-se a dimensão sanitária, na qual é crucial garantir o acesso da população a medicamentos seguros e eficazes. Além disso, o mercado farmacêutico possui uma dimensão econômica significativa, sendo um importante gerador de empregos e renda (Vieira; Santos, 2020).

A compreensão da importância dos produtos farmacêuticos para os sistemas de saúde é também fundamental. A autonomia produtiva, a dependência de importações, a cadeia de distribuição e os preços praticados são aspectos que impactam diretamente a organização dos sistemas de saúde (Vieira; Santos, 2020).

No Brasil, desde o reconhecimento do direito universal à saúde em 1988, o acesso da população aos medicamentos tornou-se uma questão-chave para a viabilidade e a sustentabilidade do SUS. No entanto, o desenvolvimento da indústria farmacêutica no país tem enfrentado dificuldades devido a mudanças na política econômica, que abandonaram medidas protecionistas que anteriormente favoreciam o setor. Mesmo com essas dificuldades, o Brasil é reconhecido pela Organização Mundial de Saúde como um dos treze países com capacidade de fabricar tanto insumos farmacêuticos ativos quanto medicamentos acabados, e seu mercado interno figura entre os dez maiores do mundo. Em 2019, o mercado farmacêutico brasileiro ocupou a sétima posição em termos de faturamento no ranking das vinte maiores economias. Demonstrou um crescimento de 10,74% em relação ao ano anterior, apresentando, portanto, números expressivos (Rodrigues; Costa; Kiss, 2018; Vieira; Santos, 2020).

Dentre as importantes medidas tomadas recentemente com objetivo de fomentar a indústria farmacêutica brasileira, está a política de medicamentos genéricos (Rodrigues; Costa; Kiss, 2018). Um dos objetivos desta política era ampliar a oferta e baixar os gastos públicos e da sociedade em geral, com medicamentos. Uma vez que a produção de medicamentos genéricos não inclui a etapa de pesquisa e desenvolvimento de novas moléculas, o preço destes itens passa a ser mais baixo e, por se tratarem de moléculas de domínio público, mais farmacêuticas poderiam investir na sua produção, aumentando ao mesmo tempo a oferta e a concorrência,

contribuindo para a queda dos preços destes produtos (Dias; Santos; Pinto, 2019). Essa política é importante, considerando que a produção e a introdução competitiva de medicamentos genéricos no mercado provocam mudanças favoráveis nos sistemas de saúde (Berdud *et al.*, 2023). Além disso, no âmbito das medidas para o seu fortalecimento, destaca-se que a indústria farmacêutica foi considerada, em 2003, como um dos quatro setores prioritários na Política Industrial e de Ciência e Tecnologia. Essa priorização ocorreu devido à necessidade de fortalecer a produção de fármacos e medicamentos listados na RENAME, visto que esse setor possui vínculo direto com as políticas sanitárias (Rodrigues; Costa; Kiss, 2018).

Os preços de medicamentos no Brasil são regulados e, por definição, um mercado sob regulação econômica é aquele que pode sofrer intervenções do estado. A regulação pressupõe a participação ativa de várias partes interessadas para que ocorra um equilíbrio entre os riscos e benefícios (Dias; Santos; Pinto, 2019). A Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) é o órgão interministerial com a responsabilidade de regulamentar economicamente o mercado de medicamentos no Brasil, e a Anvisa atua como Secretaria-Executiva da Câmara. Suas atribuições incluem estabelecer limites para os preços dos medicamentos, implementar regras que incentivem a concorrência no setor, monitorar a comercialização e aplicar penalidades em caso de violações das normas. Além disso, a CMED também é encarregada de fixar e acompanhar o desconto mínimo obrigatório para compras públicas (Anvisa, 2024).

A dinâmica de mercado, bem como a regulação de preços exposta acima, também se aplica aos antipsicóticos. Neste contexto, de acordo com dados divulgados pela CMED, foram produzidos, em 2022, medicamentos genéricos e similares de todos os princípios ativos da classe dos antipsicóticos atípicos atualmente disponibilizados pelo SUS, incluídos no CEAf, com exceção da ziprasidona. Ao todo, 215 apresentações foram comercializadas e registradas por diferentes fabricantes. Para medicamentos como a quetiapina e risperidona, foram mais de 15 diferentes laboratórios com comercialização registrada pela CMED. A tabela a seguir, elaborada com dados públicos disponibilizados pela CMED, apresenta as características de cada um desses medicamentos, referente à comercialização no ano de 2022 (CMED, 2023).

Tabela 1 - Número de laboratórios fabricantes e apresentações comercializadas em 2022, referentes aos antipsicóticos atípicos disponíveis no SUS

Antipsicótico	Número de laboratórios fabricantes	Número de apresentações comercializadas
Clozapina	3	10
Olanzapina	11	50
Quetiapina	18	79
Risperidona	16	71
Ziprasidona	2	5

Fonte: CMED, 2023.

1.5. Acesso aos antipsicóticos no SUS e características do CBAF e CEAF

Atualmente o SUS disponibiliza sete opções de antipsicóticos em diferentes apresentações para o tratamento da esquizofrenia, para as quais divergem as formas de financiamento, aquisição, distribuição e acesso (Tabela 2). De acordo com os atuais critérios organizacionais da AF no SUS, a RENAME inclui os antipsicóticos típicos clorpromazina e haloperidol no CBAF e os antipsicóticos atípicos clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona e ziprasidona no CEAF (Brasil, 2022).

Tabela 2 - Antipsicóticos disponibilizados no SUS e suas características

Medicamento	Classificação	Financiamento	Componente
Clorpromazina Haloperidol	Típico	Tripartite	CBAF
Clozapina Quetiapina Olanzapina Risperidona Ziprasidona	Atípico	Federal	CEAF

Fonte: Brasil, 2022.

O CBAF destina-se à aquisição de medicamentos e insumos relacionados a agravos e programas de saúde específicos, no âmbito da Atenção Primária à Saúde. O seu financiamento é de responsabilidade da União, dos Estados e dos Municípios (Brasil, 2017). A sua construção remete ao ano de 1999, quando foi publicada a primeira regulamentação específica para traçar diretrizes na área da AF especificamente na atenção primária, estabelecendo um financiamento para tal, que foi denominado Incentivo à Assistência Farmacêutica Básica (IAFB) (Brasil, 2011). A criação do IAFB foi considerada um avanço, pois abrangia todos os municípios do país e previa a participação de gestores estaduais e municipais nos processos de financiamento e

gestão da AF, mediante pactuação nas Comissões Intergestores Bipartite (CIB) (Brasil, 2011). De acordo com Bermudez e colaboradores, a publicação da Portaria GM/MS n. 176/99, que estabeleceu a criação do IAFB, pode ser considerada o marco inicial da descentralização da AF no Brasil (Bermudez *et al.*, 2018).

Posteriormente, o CBAF teve a sua origem formal através da publicação da portaria GM/MS n. 204, de 29 de janeiro de 2007. A portaria regulamentou a forma de transferência dos recursos financeiros federais, estabelecendo, entre outros, o bloco de financiamento da AF, constituído por três componentes: o CBAF, o componente estratégico e o componente de medicamentos de dispensação excepcional (Brasil, 2011). Ainda em 2007, após discussão e pactuação na Comissão Intergestores Tripartite (CIT), foi publicada a Portaria GM/MS n. 3.237, de 24 de dezembro de 2007 que passou a regulamentar o CBAF. A portaria ampliou os valores destinados ao financiamento da AF no âmbito da atenção primária e definiu valores mínimos a serem aplicados pela União, estados e municípios para a aquisição de um elenco de referência de medicamentos (Bermudez *et al.*, 2018; Brasil, 2011).

Após 2007, o CBAF passou por outras revisões, e atualmente, o componente é regulamentado pelas portarias de consolidação GM/MS nº 6, de 28 de setembro de 2017, e portaria GM/MS nº 3.193, de 9 de dezembro de 2019. Essas portarias estabelecem as normas de financiamento e execução do CBAF no âmbito do SUS, definindo as responsabilidades dos gestores e as diretrizes para a sua organização. Em suma, o CBAF pode ser compreendido atualmente como um componente cuja execução é descentralizada, sendo os municípios os principais responsáveis pela sua implementação. O seu financiamento é tripartite, e o acesso aos medicamentos incluídos nesse componente é integrado à atenção primária à saúde (Brasil, 2013b, 2017).

O CEAF é 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 PCDT publicados pelo Ministério da Saúde (Brasil, 2013a, 2017). A construção do CEAF foi iniciada a partir de dezembro de 2008 e teve sua publicação oficial na Portaria GM/MS no 2.981/2009 em novembro de 2009. A criação do CEAF foi motivada por várias necessidades, como a ampliação da cobertura para medicamentos já padronizados,

a incorporação de novos medicamentos para ajustar as linhas de cuidado e a expansão do acesso aos medicamentos. Essas necessidades surgiram da sociedade, do CONASS (Conselho Nacional de Secretários de Saúde), do CONASEMS (Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde) e do próprio Ministério da Saúde, além do aumento das ações judiciais individuais para o fornecimento de medicamentos (Brasil, 2010).

Atualmente o CEAF é regulamentado pela Portaria de consolidação GM/MS nº 6, de 28 de setembro de 2017, que dispõe sobre as suas regras de financiamento e execução no âmbito do SUS. De acordo com a portaria, os medicamentos contemplados no CEAF estão divididos em três grupos, conforme características, responsabilidades e formas de organização. Os medicamentos do grupo 1 estão sob responsabilidade de financiamento pelo Ministério da Saúde. O grupo 1 é subdividido em 1A e 1B, sendo o grupo 1A formado por medicamentos que são de aquisição centralizada no Ministério da Saúde, cabendo às SES a responsabilidade pela programação, armazenamento, distribuição e dispensação. O grupo 1B contém medicamentos financiados pelo Ministério da Saúde mediante transferência de recursos financeiros para aquisição pelas SES, sendo delas a responsabilidade pela aquisição, programação, armazenamento, distribuição e dispensação. O grupo 2 é composto por medicamentos cujo financiamento, aquisição, programação, armazenamento, distribuição e dispensação são de responsabilidade das SES. O grupo 3 é composto por medicamentos que se enquadram na normativa que regulamenta o CBAF. Os antipsicóticos atípicos encontram-se, atualmente, incluídos no grupo 1 do CEAF (Brasil, 2017, 2022).

A atual portaria que regulamenta o CEAF estabelece também os critérios para a definição de cada um dos grupos do componente. Para a inclusão de um medicamento nos grupos, deve ser considerado a complexidade e garantia da integralidade do tratamento da doença e a manutenção do equilíbrio financeiro entre as esferas de gestão do SUS. O grupo 1, no qual se encontram os antipsicóticos atípicos, é destinado a alocação de medicamentos utilizados em doenças de maior complexidade, aos medicamentos destinados a pacientes refratários ou intolerantes à primeira e/ou segunda linha de tratamento e aos medicamentos que representam um elevado impacto financeiro para o CEAF (Brasil, 2017).

O CEAF apresenta também diferenças marcantes em relação ao acesso, quando comparado ao CBAF, uma vez que estabelece critérios específicos para tal. Primeiramente, a dispensação dos medicamentos dos grupos 1 e 2 é de responsabilidade das SES, não havendo nenhum tipo de obrigatoriedade de integração à atenção primária. Além disso, para a solicitação do medicamento é obrigatório que o paciente ou responsável apresente o Laudo para Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos do CEAF (LME), devidamente preenchido e documentos que podem ser exigidos no PCDT. Após a solicitação, é necessária ainda uma avaliação de caráter documental, realizada por um profissional de saúde com ensino superior completo designado pelo gestor estadual de saúde. Após a avaliação é previsto também a etapa de autorização, que corresponde ao parecer que aprova ou não a solicitação. Por fim, caso todas as etapas sejam devidamente cumpridas, ocorre a dispensação, que consiste no ato de fornecer os medicamentos previamente autorizados. A dispensação, portanto, não é imediata e só ocorre após abertura de processo administrativo e cumprimento de várias etapas prévias (Brasil, 2017).

De acordo com o PCDT da esquizofrenia, para que o paciente tenha acesso aos antipsicóticos atípicos é necessário, além do LME e prescrição, o preenchimento de um termo de esclarecimento e responsabilidade pelo paciente, o preenchimento de um formulário com resultado da avaliação feita pelo médico prescritor após realização de teste utilizando a Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (BPRS), além de documentos pessoais. Para acesso à clozapina é necessário ainda a apresentação de exame de hemograma com plaquetas feito nos últimos 30 dias. A cada 6 meses estes pedidos precisam de renovação sendo dispensada a apresentação da escala BPRS (BRASIL, 2013c).

Baseado na organização do CBAF e do CEAF, observa-se que os antipsicóticos típicos possuem uma estrutura de acesso mais abrangente em uma rede de dispensação mais capilarizada, integrando-se obrigatoriamente à atenção primária dos municípios. Em contrapartida, os antipsicóticos atípicos apresentam um acesso mais restritivo devido à exigência de documentos específicos e a um processo mais longo que antecede a dispensação, além de estarem vinculados às SES.

1.6. Diretrizes para o tratamento da esquizofrenia no Brasil e em outros países

As diretrizes clínicas são documentos que incluem recomendações destinadas a otimizar o cuidado ao paciente. São construídas com base nas melhores evidências de pesquisa disponíveis, utilizando métodos sistemáticos para identificar e avaliar os benefícios e riscos das alternativas de tratamento disponíveis. Além das evidências clínicas, as informações de custo-efetividade, quando disponíveis, são levadas em consideração na formulação das declarações e recomendações das diretrizes clínicas. Estes documentos têm o potencial de reduzir a variabilidade na prática clínica, aprimorar as práticas e melhorar a qualidade e segurança dos cuidados em saúde, se desenvolvidas e implementadas de acordo com os padrões internacionais. É importante que as diretrizes farmacológicas sejam utilizadas na prática clínica para que seja garantido aos pacientes o acesso ao melhor cuidado possível com base nas evidências atuais (NICE, 2014; World Health Organization; OECD, 2019).

A *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* (WFSBP) é uma organização internacional que reúne sociedades e associações científicas relacionadas à psiquiatria biológica, visando promover o desenvolvimento científico e a educação nesta área. A WFSBP publicou em 2017 um documento intitulado 'Diretrizes para o Tratamento Biológico da Esquizofrenia - Uma Versão Resumida para a Atenção Primária'. Segundo os autores, a publicação representa um resumo prático das diretrizes para o tratamento biológico da esquizofrenia e tem como objetivo fornecer as recomendações essenciais baseadas em evidências para aplicação na prática em ambientes de atenção primária à saúde (Hasan *et al.*, 2017).

De acordo com a diretriz publicada pela WFSBP, tanto o tratamento agudo quanto crônico da esquizofrenia deve ser realizado com antipsicóticos. A recomendação é que o medicamento escolhido seja introduzido de forma gradual e prescrito na menor dose eficaz possível. Não foram encontradas pelos autores diferenças clinicamente relevantes na eficácia e efetividade entre antipsicóticos típicos e atípicos a longo prazo, exceto a clozapina. No entanto, os antipsicóticos atípicos parecem ter vantagens em relação à descontinuação do tratamento e ao menor risco de desenvolver efeitos colaterais motores de longo prazo. A escolha do antipsicótico deve ser realizada através da discussão com o paciente e, se possível, com os familiares,

e uma atenção especial deve ser dada aos efeitos adversos causados. Em relação ao primeiro episódio de psicose, a diretriz recomenda o uso preferencial de antipsicóticos atípicos como tratamento de primeira linha, e essa recomendação é baseada no menor risco de SEP e não em diferenças clinicamente relevantes na eficácia e efetividade (Hasan *et al.*, 2017).

A *American Psychiatric Association* (APA) publicou em 2021 a terceira edição da Diretriz Prática para o Tratamento de Pacientes com Esquizofrenia. A diretriz enfoca tratamentos farmacológicos e não farmacológicos baseados em evidências para a esquizofrenia e inclui informações relacionadas à avaliação e planejamento do tratamento, que são parte integrante do cuidado centrado no paciente. Em relação à farmacoterapia, a diretriz propõe que os pacientes devem ser tratados com antipsicóticos e monitorados em relação à efetividade e efeitos adversos. A diretriz afirma não ser possível uma abordagem algorítmica para a seleção do antipsicótico a ser utilizado e recomenda que a escolha seja realizada a partir de uma discussão com o paciente sobre os benefícios e possíveis efeitos adversos. A única exceção em relação à eficácia, de acordo com a diretriz, seria a clozapina, que apresenta superioridade (APA, 2021).

O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) também possui uma diretriz para o tratamento da esquizofrenia intitulada '*Psychosis and Schizophrenia in Adults: The NICE Guideline on Treatment and Management*'. A versão mais recente foi publicada em 2014 e revisada em 2021. O NICE é um órgão do sistema de saúde da Inglaterra que oferece orientações para melhorar a saúde e produz diretrizes e recomendações baseadas em evidências para profissionais de saúde, saúde pública e assistência social, visando fornecer o melhor cuidado possível com base nas melhores evidências disponíveis (NICE, 2014). De acordo com a diretriz vigente, as evidências sugerem que não existem diferenças clinicamente significativas na eficácia entre os medicamentos antipsicóticos. Sendo assim, a escolha do antipsicótico deve ser feita de forma individualizada e os pacientes que não respondem adequadamente a pelo menos dois antipsicóticos, sendo um deles atípico, devem ser tratados com clozapina (NICE, 2014).

Austrália e Nova Zelândia possuem também um documento conjunto destinado a orientar o tratamento da esquizofrenia e transtornos relacionados. A diretriz foi

publicada em 2016 no periódico *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* (Galletly *et al.*, 2016). O objetivo da publicação, segundo os autores, é incentivar todos os clínicos a adotarem os princípios das melhores práticas, e as suas recomendações representam o consenso de um grupo de especialistas australianos e neozelandeses no tratamento da esquizofrenia e distúrbios relacionados. Para o tratamento da fase aguda a escolha do antipsicótico deve levar em consideração a resposta prévia ao tratamento, os efeitos colaterais e a preferência da paciente. Os antipsicóticos atípicos são geralmente a escolha de tratamento, devido ao seu risco menor de SEP em comparação com os antipsicóticos típicos. Para a fase crônica, a diretriz sugere continuar o tratamento de manutenção com o antipsicótico prescrito ao qual a pessoa respondeu no episódio agudo, desde que a eficácia e os benefícios superem os efeitos adversos. Pacientes resistentes ao tratamento são definidos pela diretriz como aqueles que permanecem com sintomas positivos mesmo após a utilização de, no mínimo, dois antipsicóticos. Em casos de resistência, assim como as demais diretrizes, é recomendado o uso de clozapina (Galletly *et al.*, 2016).

Por fim, o Brasil também possui uma diretriz que trata sobre o tratamento farmacológico da esquizofrenia. O documento publicado pelo Ministério da Saúde foi formalizado através da Portaria MS nº 364, de 9 de abril de 2013, que aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Esquizofrenia. A diretriz enfatiza em sua introdução que a identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Primária um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos. Por se tratar de um PCDT, a portaria serve também como base para definição de quais terapias farmacológicas serão disponibilizadas pelo SUS para o tratamento da esquizofrenia (Brasil, 2010). A diretriz estabelece que todos os antipsicóticos, com exceção de clozapina, podem ser utilizados no tratamento, sem ordem de preferência, dos pacientes com diagnóstico de esquizofrenia, com um medicamento de cada vez (monoterapia), de acordo com o perfil de segurança e a tolerabilidade do paciente. Embora não estabeleça ordem de preferência, em situações de intolerância por ocorrência de SEP, a diretriz recomenda o uso de olanzapina, quetiapina ou ziprasidona. Assim como as demais, a diretriz também reserva o uso de clozapina aos casos de refratariedade a pelo menos 2 antipsicóticos utilizados. Caso haja intolerância a clozapina por agranulocitose, após sua indicação por refratariedade, a

troca poderá ser por olanzapina, quetiapina, risperidona ou ziprasidona, preferencialmente as que não foram utilizadas nos dois tratamentos iniciais (Brasil, 2013c).

É possível, portanto, observar com base no PCDT e nas diretrizes de outros países, que a escolha do medicamento antipsicótico a ser utilizado no tratamento da esquizofrenia deve ser individualizada e discutida com o paciente. Embora a decisão compartilhada entre o prescritor e o paciente leve em consideração tanto antipsicóticos típicos quanto atípicos, o caminho para o acesso a cada um deles é distinto no âmbito do SUS. Caso seja prescrito inicialmente um antipsicótico típico, o paciente terá acesso junto à atenção primária. Caso seja prescrito um antipsicótico atípico, sobretudo em consequência do seu perfil de menores efeitos adversos motores, o paciente terá acesso somente após enfrentar todas as etapas já descritas e que são inerentes à dispensação de medicamentos incluídos no CEAF.

1.7. Análise de impacto orçamentário

A AIO pode ser definida, conforme a diretriz metodológica brasileira, como a avaliação das consequências financeiras decorrentes da adoção de uma nova tecnologia em saúde, considerando um cenário de recursos finitos (Brasil, 2012; Ferreira-Da-Silva *et al.*, 2012). Se adequadamente realizada, a AIO pode prever como a mudança na oferta de insumos ou serviços influenciará o custeio futuro de um problema de saúde, sendo este tipo de estudo indicado para a análise de intervenções comprovadamente eficazes, seguras e custo-efetivas. Por exemplo, ao se introduzir um novo medicamento no SUS, é possível determinar o quanto de recurso adicional será necessário (Silva *et al.*, 2017).

Nas últimas décadas, a AIO tem ganhado popularidade como uma ferramenta para auxiliar os responsáveis pelo orçamento a tomar decisões sobre políticas públicas ao considerar a viabilidade financeira de novas intervenções. A evidência da AIO também tem sido utilizada na tomada de decisão para definição de prioridades, juntamente com evidências de análise de custo-efetividade, que por si só pode não fornecer evidência suficiente para orientar a alocação de recursos (Prinja *et al.*, 2021). A partir da década de 1990, a maioria das regiões do mundo, incluindo Austrália, América do Norte (Canadá e Estados Unidos), Europa (Inglaterra e País de Gales, Espanha,

Bélgica, França, Hungria, Itália e Polônia), América do Sul (Brasil e Colômbia), Ásia (Coreia do Sul, Taiwan e Tailândia) e Oriente Médio (Israel), passaram a incluir a solicitação de AIO como parte da base de evidências para apoiar a construção de listas de medicamentos locais ou nacionais, bem como para subsidiar decisões relacionadas ao reembolso de medicamentos. Vários países, inclusive o Brasil, elaboraram diretrizes específicas sobre como realizar e apresentar uma AIO (Sullivan *et al.*, 2014).

Existem também publicações realizadas pela *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR) apontando as melhores práticas a serem adotadas no contexto deste tipo de análise. A ISPOR, através da formação de um grupo de trabalho coordenado por Mauskopf e Sullivan, elaborou uma listagem dos principais elementos a serem considerados durante a construção de um modelo de AIO. De acordo com a publicação os aspectos a serem considerados no desenho de uma AIO são: características do sistema de saúde, perspectiva da análise, custo atual e das novas intervenções, impactos em outros custos (custos relacionados ou custos indiretos), horizonte temporal, fatores da análise que podem se alterar com o tempo (inflação, mudança de preços, queda de patentes, dentre outros), escolha do modelo e ferramenta para cálculo, incertezas dos cenários e validação (Sullivan *et al.*, 2014).

Segundo Faleiros e colaboradores (2016), a AIO ainda não é uma técnica amplamente estabelecida na literatura. Poucas publicações parecem atender às definições estabelecidas e, até o momento, estudos publicados, incluindo revisões, mostram que várias AIOs publicadas não atingem o nível de qualidade desejado, gerando preocupações com seus resultados. Uma revisão sistemática realizada com estudos de AIO relacionados à medicamentos avaliou 92 artigos e os resultados indicaram baixa adesão às principais características que devem ser consideradas e forte conflito de interesse. Os autores destacaram ainda que as AIO estão sendo cada vez mais vistas pelos profissionais das autoridades de saúde como uma ferramenta importante para a tomada de decisões, permitindo maior precisão na alocação de recursos financeiros, no entanto, há preocupações com a qualidade das análises atuais (Faleiros *et al.*, 2016).

1.8. Gestão de riscos

O risco pode ser definido como o efeito da incerteza sobre os objetivos estabelecidos ou ainda como a possibilidade de ocorrência de um evento que tenha impacto no atingimento dos objetivos de uma organização, seja ela pública ou privada. Todas as atividades de uma organização envolvem risco (Brasil, 2018). Nesse contexto, a gestão de riscos trata-se de um sistema estruturado direcionado a identificar, analisar e avaliar riscos, decidir sobre estratégias de resposta e ações para tratamento desses riscos (Brasil, 2021).

A sociedade almeja uma administração pública ágil e eficiente, capaz de implementar políticas e programas de governo que proporcionem o maior benefício para a população. Diante desse cenário, a gestão e o controle da aplicação de recursos públicos com base em riscos têm sido recomendações recorrentes de órgãos de controle do Brasil. A gestão de riscos, quando aplicada de acordo com as metodologias adequadas, possibilita aumentar a probabilidade de atingir os objetivos, melhorar a identificação de oportunidades e ameaças, e estabelecer uma base confiável para a tomada de decisão e planejamento (Brasil, 2018; Vieira, 2019).

A gestão de riscos possui um longo histórico de aplicabilidade, com alguns marcos temporais importantes. Teve a sua origem formal como técnica nos Estados Unidos em 1963, com a publicação do livro *"Risk Management in the Business Enterprise"*, de Robert Mehr e Bob Hedges. No entanto, preocupações com riscos no sistema bancário já eram vislumbradas desde os anos 30, durante o governo do Presidente Franklin Roosevelt. Em 1985, também nos Estados Unidos, foi estabelecido o *Committee of Sponsoring Organizations of the Treadway Commission* (COSO), uma organização privada sem fins lucrativos, com a missão de prevenir e evitar fraudes nos procedimentos e processos internos das organizações. O objetivo do COSO é auxiliar as organizações na análise e melhoria de seus sistemas de controles internos e na gestão do risco empresarial. A criação deste comitê foi motivada por escândalos financeiros nos Estados Unidos que abalaram a confiabilidade dos relatórios corporativos. O COSO publicou importantes trabalhos que se tornaram referência mundial em controle interno e gestão de risco como o COSO I e COSO II (Garcez, 2019).

Outra organização importante, no contexto de publicações relacionadas à gestão de riscos é a ISO (*International Organization for Standardization*), que no Brasil é representada pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT). A ISO é uma organização internacional independente e não governamental, fundada em Londres, que em 2009 lançou uma série de orientações universais voltada especificamente para a temática, intitulada ISO 31000: *Principles and guidelines for risk management*. A norma ISO 31000:2009 fornece princípios e diretrizes genéricas para a gestão de riscos, podendo ser utilizada por qualquer órgão privado ou público, empresa, associação, grupo ou indivíduo (Garcez, 2019).

No âmbito da administração pública do Brasil, também existem importantes normativas e instrumentos relacionados à gestão de riscos. Dentre elas, temos a Lei nº 12.846/2013, a Lei Anticorrupção; a Portaria CGU nº 915, de 12 de abril de 2017, que institui a Política de Gestão de Riscos – PGR do Ministério da Transparência, Fiscalização e Controladoria-Geral da União – CGU, e a Portaria GM/MS nº 1.185, de 9 de junho de 2021, que institui a Política de Gestão de Riscos no âmbito do Ministério da Saúde (PGR/MS). A Portaria CGU nº 915/2017 fundamentou a elaboração da publicação "Metodologia de Gestão de Riscos da CGU", que teve a sua primeira edição em 2018 e foi revisada em 2021. A base teórico-conceitual da Metodologia de Gestão de Riscos da CGU está pautada basicamente em frameworks internacionais e em normativos e referências nacionais de gestão de riscos e controles internos, como, por exemplo, o COSO I e a norma ABNT NBR ISO 31000:2009 citados anteriormente (Brasil, 2021).

A Metodologia de Gestão de Riscos da CGU estabelece e estrutura as etapas necessárias para operacionalização da Gestão de Riscos por meio de um processo sistemático. A primeira etapa para aplicação da técnica consiste no entendimento do contexto, na qual são identificados os objetivos relacionados ao processo. A segunda etapa consiste na identificação dos possíveis riscos para os objetivos associados. A terceira etapa consiste na análise de riscos, na qual são identificadas as possíveis causas e consequências. A quarta etapa consiste na avaliação dos riscos, que tem como objetivo estimar o nível dos riscos identificados. A quinta e sexta etapas consistem, respectivamente, na priorização dos riscos e na definição de respostas a serem adotadas. A sétima etapa consiste em um processo constante de comunicação e monitoramento (Brasil, 2021).

A gestão de riscos, quando corretamente implementada, viabiliza o adequado suporte às decisões de alocação e uso apropriado dos recursos públicos (Brasil, 2018). De maneira geral, pode ser aplicada em toda a organização, abrangendo várias áreas e níveis, em qualquer momento (ABNT, 2009). Por fim, por ser um método abrangente, é possível aplicá-la também nas áreas da gestão pública da saúde, como na AF.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Analisar as consequências da transferência de antipsicóticos atípicos para o CBAF como estratégia para ampliar o acesso.

2.2. Objetivos específicos

- Realizar uma análise de gestão de riscos comparando os processos que interferem no acesso aos antipsicóticos nos diferentes componentes da AF.
- Realizar uma AIO, considerando a inclusão de antipsicóticos atípicos no CBAF, sob a perspectiva do SUS.

3. MÉTODOS

A alteração do fluxo de acesso aos antipsicóticos atípicos compreendeu duas estratégias metodológicas, conforme os objetivos específicos: 1. Uma análise utilizando a gestão de riscos para comparar os processos que interferem no acesso aos antipsicóticos nos diferentes componentes da AF; 2. Uma análise de impacto orçamentário para avaliar as consequências financeiras decorrentes da mudança da oferta dos antipsicóticos atípicos por meio do CBAF.

Abaixo estão descritos os principais aspectos metodológicos que compõem cada uma das partes. No corpo de cada um dos artigos está presente a descrição detalhada dos métodos adotados.

3.1. Análise de gestão de risco

A análise de gestão de risco foi elaborada considerando os processos organizacionais da gestão da AF, no que tange à programação, aquisição, armazenamento/distribuição e dispensação. A metodologia desta análise segue o modelo desenvolvido pela Controladoria-Geral da União (CGU) que está estruturada nas seguintes etapas: entendimento do contexto; identificação de riscos, análise, avaliação, classificação, e a proposição de ações para tratamento dos riscos (Brasil, 2021). A etapa de entendimento do contexto foi realizada a partir da análise das principais legislações vigentes sobre o financiamento e execução dos componentes da AF no SUS (Brasil, 2013a, 2013b, 2017). Nesta etapa foram identificados os parâmetros e critérios a serem considerados no processo de gestão de riscos. Foi construída uma lista com os principais processos de trabalho relevantes para o alcance dos objetivos/resultados da gestão de cada um dos componentes da AF. A partir disso foram mapeados os principais fatores internos e externos que poderiam afetar o alcance dos objetivos/resultados considerando legislações de âmbito nacional, orientações definidas nas políticas de AF, documentos de referência e revisão de literatura (Barros *et al.*, 2017; Brasil, 2006, 2013a, 2013b, 2017; Chaves, 2020; CONASEMS, 2022a, 2022c, 2022b; Costa *et al.*, 2017; Faleiros *et al.*, 2017; Luz; Tavares, 2023; Rover *et al.*, 2021; Saraiva; Barros, 2018). Os processos foram agrupados de acordo com as etapas que compõem o ciclo da AF.

Na segunda etapa, a partir de cada objetivo/resultado a ser alcançado foi construída uma lista de eventos que podem causar impacto negativo para o alcance dos objetivos, ou seja, evitar, atrasar, prejudicar ou impedir o acesso aos antipsicóticos atípicos em cada um dos componentes da AF. A identificação dos riscos foi realizada por três pesquisadores com experiência e conhecimento técnico sobre a gestão da AF no âmbito federal e municipal, auxiliados pelas ferramentas de *Brainstorming* em duas reuniões. Os riscos identificados foram descritos em relação às possíveis causas e consequências inerentes, considerando o contexto do acesso aos medicamentos antipsicóticos e organizados de acordo com as etapas da AF para cada um dos componentes da AF.

Na etapa subsequente, destinada à análise dos eventos de riscos, foram estabelecidos os critérios para a criação da matriz que define o nível de riscos a partir

da combinação das escalas de probabilidade e de impacto. A atribuição do impacto considerou ações capazes de prejudicar ou atrasar os processos que poderiam gerar situações de desabastecimento e consequente impacto no acesso dos pacientes aos medicamentos. Além disso, foi considerada a possibilidade de reversão desta situação de desabastecimento em curto, médio e longo prazo. A atribuição da probabilidade foi construída considerando a frequência de relatos do evento, com base em informações documentadas na literatura e na experiência dos pesquisadores.

Para cada um dos eventos de risco identificados realizou-se a atribuição das pontuações de probabilidade e impacto por meio dos critérios definidos. Esta atribuição foi realizada por dois pesquisadores de forma independente. Após a atribuição inicial os eventos de risco com classificações divergentes entre os pesquisadores passaram por uma nova rodada de avaliação. Foram formuladas perguntas objetivas sobre as principais divergências e realizada uma pesquisa de opinião com sete farmacêuticos atuantes nas etapas de programação, aquisição, armazenamento/distribuição e dispensação da AF, tanto na gestão municipal do CBAF, quanto estadual do CEAf em Minas Gerais e no Distrito Federal. Essa pesquisa de opinião não requereu submissão ao conselho de ética, conforme consta nas orientações da Resolução nº 510/2016, do Conselho Nacional de Saúde. As divergências finais foram discutidas e contaram com a análise de um terceiro pesquisador para alcançar consenso. A partir das respostas, uma nova atribuição de riscos foi realizada pelos pesquisadores e um terceiro pesquisador avaliou itens divergentes concluindo a pontuação final dos riscos em termos de impacto e probabilidade de ocorrência.

A etapa de avaliação de riscos foi realizada multiplicando-se os valores de probabilidade e impacto atribuídos a cada risco na etapa anterior para cálculo do nível de risco processual. A partir do resultado do cálculo, os eventos de risco foram classificados dentro das seguintes faixas: risco baixo (0 a 4,99), risco médio (5 a 11,99), risco alto (12 a 19,99) e risco muito alto (20 a 25). Foram construídas duas matrizes de probabilidade, uma para o CBAF e outra para o CEAf comparando os resultados. O limite de exposição aos riscos foi definido como risco alto e muito alto, ou seja, riscos que alcançaram esta classificação ultrapassam a tolerância dessa análise, devendo ser propostas ações para sua mitigação.

Por fim foram propostas ações de mitigação para os riscos classificados como alto e muito alto sob a ótica de cada um dos componentes. Os riscos em comum para ambos os componentes foram relacionados propondo ações únicas e os demais foram comparados identificando-se as principais diferenças entre os dois cenários encontrados para o acesso aos medicamentos antipsicóticos no Brasil.

3.2. Análise de impacto orçamentário

3.2.1. Desenho do estudo

Utilizou-se como referência as diretrizes metodológicas de AIO do Ministério da Saúde (Brasil, 2012). A análise foi delimitada ao contexto da terapia farmacológica da esquizofrenia no SUS utilizando o método determinístico a partir de dados epidemiológicos. Os cálculos foram executados em planilhas eletrônicas no Microsoft Excel 2019.

3.2.2. Perspectiva e horizonte temporal

Foi adotada a perspectiva do SUS, com horizonte temporal de 5 anos (Brasil, 2012).

3.2.3. População alvo

Foram considerados dados atualizados da população do Brasil e suas projeções disponibilizadas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (IBGE, 2020). A prevalência da doença foi estimada pelo *Global Burden of Disease 2019* para a América do Sul (GBD 2019 Mental Disorders Collaborators, 2022). Foi considerado que 96,47% dos pacientes com diagnóstico de esquizofrenia estão em uso de antipsicóticos e que 71% são dependentes do SUS (Ministério da Saúde, 2015; Rodrigues *et al.*, 2016). A população foi ajustada para o período de 2025 a 2029, considerando as estimativas de crescimento populacional realizadas pelo IBGE (IBGE, 2020). Os dados utilizados no modelo estão descritos na Tabela 3.

Tabela 3 - Estimativa da população alvo para AIO da transferência de antipsicóticos atípicos do CEAF para o CBAF, 2025-2029

	Percentual	População (n)				
		2025	2026	2027	2028	2029
População brasileira	100,00%	219.029.093	220.316.530	221.545.234	222.713.669	223.821.305
População com esquizofrenia	0,3134%	686.437	690.472	694.323	697.985	701.456

Pacientes com esquizofrenia dependentes do SUS	71,00%	487.370	490.235	492.969	495.569	498.034
Pacientes com esquizofrenia no SUS em uso de antipsicóticos	96,47%	470.166	472.930	475.567	478.076	480.453

Fonte: IBGE (2023); GBD 2019 MENTAL DISORDERS COLLABORATORS (2022); IBGE, MINISTÉRIO DA SAÚDE (2019) e RODRIGUES (2016).

3.2.4. Cenário referência

O cenário de referência retrata o uso de antipsicóticos no Brasil em 2025, no contexto da esquizofrenia. Estimou-se que 73,2% (IC95% 69,3%-77,2%) dos pacientes fazem uso de antipsicóticos típicos e 26,8% (IC95% 22,8%-30,7%) fazem uso de atípicos (Portela *et al.*, 2022). Do total de pacientes que utilizam antipsicóticos típicos, 91,5% (IC 95%, 88,6%-94,4%) fazem uso de haloperidol e 8,5% (IC 95% 5,6%-11,4%) fazem uso de clorpromazina (Portela *et al.*, 2022). Para determinação da proporção de uso de cada um dos antipsicóticos atípicos, utilizou-se como fonte informações a Sala Aberta de Inteligência em Saúde (SABEIS). O ano base foi 2022 e foi utilizado o filtro de diretriz “esquizofrenia” (Tabela 4) (Ferré, 2024).

Tabela 4 - Estimativa da população elegível e market share em um cenário de referência para AIO do tratamento da esquizofrenia, 2025-2029

Antipsicótico	Market share (%)	População (n)				
		2025	2026	2027	2028	2029
Haloperidol	66,98%	314.917	316.768	318.535	320.215	321.808
Olanzapina	9,88%	46.452	46.725	46.986	47.234	47.469
Quetiapina	8,41%	39.541	39.773	39.995	40.206	40.406
Clorpromazina	6,22%	29.244	29.416	29.580	29.736	29.884
Risperidona	5,22%	24.543	24.687	24.825	24.956	25.080
Clozapina	2,61%	12.271	12.343	12.412	12.478	12.540
Ziprasidona	0,68%	3.197	3.216	3.234	3.251	3.267
TOTAL	100,00%	470.166	472.930	475.567	478.076	480.453

Fonte: Elaboração própria

3.2.5. Cenários alternativos

Seis cenários alternativos foram elaborados considerando a transferência de antipsicóticos atípicos para o CBAF em diferentes arranjos. O aumento da difusão dos antipsicóticos atípicos foi proposta considerando que usuários de haloperidol passariam a utilizar antipsicóticos atípicos devido a sua melhor tolerabilidade,

menores taxas de descontinuação e melhores resultados na remissão de sintomas negativos (Galderisi *et al.*, 2021; Huhn *et al.*, 2019; King, 1998). A difusão no primeiro ano seria rápida, uma vez que são medicamentos amplamente conhecidos pelos prescritores. O haloperidol permaneceria sendo o antipsicótico mais utilizado em cinco dos cenários, dado a sua expressiva proporção de usuários e aos seus resultados já consolidados na prática clínica (Alsabhan *et al.*, 2023; Kahn *et al.*, 2008).

O cenário 1 foi elaborado considerando a transferência da risperidona e olanzapina, por se tratarem dos antipsicóticos atípicos com menor custo anual de tratamento (Tabela 6). No primeiro ano, em um cenário conservador, 10% dos usuários de haloperidol migraram para risperidona e olanzapina. O market share proposto para esses medicamentos ao final de 5 anos foi de 20% para risperidona e 24% para olanzapina, simulado com base na média de estudos realizados em outros países (Gaviria *et al.*, 2015; Marston *et al.*, 2014; Vadie *et al.*, 2022; Yazici *et al.*, 2017). O cenário 2 assumiu as mesmas premissas do 1, contudo considerou uma difusão agressiva, com 20% dos usuários migrando para olanzapina e risperidona no primeiro ano, com incrementos de 2% ao ano. O cenário 3 foi elaborado considerando a migração de todos os antipsicóticos atípicos para o CBAF, com o *market share* ao final de cinco anos sendo calculado com base em valores médios de estudos realizados em outros países (Gaviria *et al.*, 2015; Marston *et al.*, 2014; Vadie *et al.*, 2022; Yazici *et al.*, 2017). O cenário 4 consiste na migração da risperidona com uma taxa de difusão agressiva, em que 20% dos pacientes deixariam de utilizar haloperidol no primeiro ano, com incrementos de 2% nos anos seguintes. O cenário foi proposto devido ao fato da risperidona se tratar do antipsicótico atípico com menor custo anual de tratamento.

Considerando que o uso de antipsicóticos atípicos é recomendado para outros transtornos, foram propostos os cenários 5 e 6 (BRASIL, 2016, 2017, 2022). O cenário 5 considera um dado de prevalência de esquizofrenia mais elevado, de 0,82%. (Moreno-Küstner; Martín; Pastor, 2018) e uma difusão agressiva, com 20% dos pacientes migrando de haloperidol para risperidona e olanzapina no primeiro ano e incrementos de 2% nos anos seguintes. O cenário 6 propõe a migração da risperidona em um cenário com taxa de difusão agressiva, com 20% dos pacientes deixando de utilizar haloperidol no primeiro ano e incrementos de 2% nos anos seguintes. Além disso, foi extraído da SABEIS (Ferré, 2024) o número de pacientes que fazem uso de

risperidona para tratamento de transtorno afetivo bipolar e essa população foi acrescida aos usuários de risperidona com diagnóstico de esquizofrenia, uma vez que o CBAF não prevê restrições de dispensação com base em diagnósticos. As características dos cenários estão descritas na Tabela 5.

Tabela 5 - Características dos cenários alternativos utilizados no modelo de AIO da inclusão de antipsicóticos atípicos no CBAF

Cenários e Market share ao final de 5 anos						
Antipsicótico	1	2	3	4	5	6
Haloperidol	38,08%	30,98%	19,78%	38,98%	30,98%	38,98%
Clorpromazina	6,22%	6,22%	1,22%	6,22%	6,22%	6,22%
Clozapina	2,61%	2,61%	14,00%	2,61%	2,61%	2,61%
Olanzapina	24,00%	27,88%	24,00%	9,88%	27,88%	9,88%
Risperidona	20,00%	23,22%	20,00%	33,22%	23,22%	33,22%
Quetiapina	8,41%	8,41%	17,00%	8,41%	8,41%	8,41%
Ziprasidona	0,68%	0,68%	4,00%	0,68%	0,68%	0,68%
Total	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

Fonte: Elaboração própria.

3.2.6. Custos

Para estimativa dos custos foram considerados os valores de aquisições públicas dos medicamentos antipsicóticos. Os valores foram obtidos no Banco de Preços em Saúde (Brasil, 2024). Foram consideradas as médias ponderadas das compras administrativas realizadas durante o ano de 2022, excluindo valores de compras motivadas por ordens judiciais e aqueles muito discrepantes, caracterizando erros.

Para cálculo do custo da dose de cada antipsicótico, utilizou-se as doses de manutenção recomendadas pelo PCDT do Ministério da Saúde (Brasil, 2013c). Alguns medicamentos apresentam recomendação de faixas de dose de manutenção e, nesses casos, foram definidas doses fixas com base na literatura. Foram considerados os custos das apresentações com maior volume de compras para realização do cálculo do custo anual do medicamento (Tabela 6). Não foram utilizados ajustes econômicos, conforme recomendações da diretriz adotada (Brasil, 2012; Ferreira-Da-Silva *et al.*, 2012).

Tabela 6 - Apresentações, doses e custos utilizados no modelo de AIO da inclusão de antipsicóticos atípicos no CBAF

Medicamento	Dose de manutenção (mg/dia)	Dose média diária (mg) e fonte	Custo anual (R\$)
Clorpromazina 100mg	400 a 800	525 (Samara et al. 2014)	411,42
Clozapina 100mg	300 a 800	567 (Leucht et al. 2020)	1.966,07
Haloperidol 5mg	10	10 (Brasil, 2013)	113,29
Olanzapina 10mg	5 a 20	12 (Marston et al. 2014)	254,00
Quetiapina 200mg	300 a 600	543 (Lieberman et al. 2005)	1.496,372
Risperidona 2mg	3 a 6	4 (Marston et al. 2014)	64,17
Ziprasidona 80mg	80	80 (Brasil, 2013)	3.338,39

Fontes: BPS (2023), Brasil (2013), Leucht et al (2020), Lieberman et al (2005), Marston et al (2014) e Samara et al (2014)

3.2.7. Análise de sensibilidade

Uma análise de sensibilidade univariada foi realizada no cenário de referência utilizando valores mínimo e máximo para prevalência, percentual de pacientes dependentes do SUS, custos de aquisição dos antipsicóticos atípicos e diferentes taxas de difusão para os medicamentos risperidona e olanzapina.. Para prevalência foi utilizado o menor valor encontrado na literatura (Charlson *et al.*, 2018) e um cenário de alta prevalência (Mari; Leitão, 2000). Para dependência do SUS foi adotado como mínimo 54,7%, que corresponde à proporção de pacientes que têm acesso gratuito aos psicofarmacológicos pelo SUS (Tavares *et al.*, 2016) e como máximo um cenário de alta dependência do SUS, com 90% dos pacientes dependentes. Para os custos dos medicamentos foram utilizados valores mínimos e máximos praticados em compras públicas (Brasil, 2024). Para taxa de difusão da risperidona foram utilizados 5% e 33% e para olanzapina 9% e 28% ao final de cinco anos. A taxa de difusão desses medicamentos foi explorada por se tratarem os antipsicóticos atípicos com menor custo de tratamento anual.

4. ARTIGO DE RESULTADOS 1

TÍTULO

Acesso aos antipsicóticos no Brasil: usando a gestão de riscos para dimensionar mudanças na assistência farmacêutica

Access to antipsychotic in Brazil: using risk management to assess changes in pharmaceutical services

AUTORES

Lucas Reis Felício - lucasreiss@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0001-5834-6800>

Cristina Mariano Ruas - crisruas@ufmg.br

<https://orcid.org/0000-0003-0275-8416>

Sarah Nascimento Silva - sarah.nascimento@fiocruz.br

<https://orcid.org/0000-0002-1087-9819>

REVISTA SELECIONADA

Ciência & Saúde Coletiva

Publicação de: ABRASCO - Associação Brasileira de Saúde Coletiva

Versão impressa ISSN: 1413-8123

Versão on-line ISSN: 1678-4561

<https://cienciaesaudecoletiva.com.br/>

Data de submissão: 14/5/2024

Resumo

O tratamento da esquizofrenia depende do uso contínuo de antipsicóticos, cujo acesso é variável no Sistema Único de Saúde (SUS). A disponibilidade desses medicamentos é crucial para a qualidade de vida dos pacientes. O objetivo deste estudo foi realizar uma análise de gestão de riscos comparando os processos que interferem no acesso aos antipsicóticos nos diferentes componentes da assistência farmacêutica (AF). Foi utilizada a metodologia de gestão de risco, estruturada nas seguintes etapas: entendimento do contexto; identificação de riscos, análise, avaliação, classificação, e a proposição de ações para tratamento dos riscos. Foram identificados 20 eventos de risco envolvendo as etapas ciclo da AF. Ambos os componentes apresentam riscos altos e muito altos que ultrapassam o limite de exposição, 12 no componente básico, 11 no especializado e sete compartilhados pelos dois componentes, para os quais há várias oportunidades de melhoria e ações integradas. Alterações nos fluxos de acesso requerem o gerenciamento dos riscos inerentes no contexto de cada território. Esta análise apresenta um panorama para orientar ações dos gestores e subsidiar a tomada de decisão sobre a oferta dos antipsicóticos e outros medicamentos, medidas que podem reduzir a fragmentação do sistema de saúde e garantir a integralidade do cuidado.

Palavras-chave: Esquizofrenia, Antipsicóticos, Assistência Farmacêutica, Sistema Único de Saúde, gestão de riscos.

Abstract

The treatment of schizophrenia relies on the continuous use of antipsychotics, the access to which varies within the Unified Health System. The availability of these medications is crucial for the patients' quality of life. The objective of this study was to conduct a risk management analysis comparing the processes that interfere with access to antipsychotics in the different components of pharmaceutical assistance. Risk management methodology was employed, structured in the following stages: understanding the context; identification of risks, analysis, evaluation, classification, and proposition of actions for risk treatment. Twenty risk events involving the pharmaceutical assistance cycle stages were identified. Both components present high and very high risks that exceed the exposure limit, 12 in the basic component, 11 in

the specialized one, and seven shared by both components, for which there are several opportunities for improvement and integrated actions. Changes in access flows require the management of inherent risks in the context of each territory. This analysis provides an overview to guide actions of managers and support decision-making on the provision of antipsychotics and other medications, measures that can reduce fragmentation of the health system and ensure the comprehensiveness of care.

Key words: Schizophrenia, Antipsychotics, Pharmaceutical Services, Unified Health System, Risk management.

1. Introdução

A cadeia de gestão da Assistência Farmacêutica (AF) no Sistema Único de Saúde (SUS) apresenta diferentes fluxos e processos para garantir o acesso aos medicamentos nos seus diferentes níveis de gestão¹⁻³. Para reduzir a fragmentação do sistema, o uso de ferramentas de gestão, como o gerenciamento de riscos, possibilita amparar a tomada de decisões de forma racional para a utilização eficiente de recursos públicos, permitindo que os tomadores de decisão abordem com eficácia as incertezas, riscos e oportunidades associadas ao acesso⁴. Compreender os processos inerentes ao acesso aos medicamentos e respectivos riscos e oportunidades torna-se uma informação essencial para repensar novos fluxos e redefinir componentes visando o aumento da eficiência da gestão da AF.

Nesse sentido, foi utilizado como exemplo de avaliação a esquizofrenia, que é um transtorno psiquiátrico frequentemente incapacitante, caracterizado por sintomas psicóticos graves e persistentes⁴ que acomete entre 0,3% e 0,8% da população geral⁵⁻⁷. O tratamento é realizado com o uso de antipsicóticos, os quais devem ser utilizados constantemente pelos pacientes, tanto em períodos agudos, quanto na prevenção de recaídas^{8,9}. O acesso contínuo à terapia medicamentosa é, portanto, fundamental para a estabilidade clínica dos pacientes e apresenta-se como um controle importante para controle da doença¹⁰.

No Brasil, a gestão da AF no Sistema Único de Saúde (SUS) é organizada em componentes, o que impacta diretamente na forma de acesso aos antipsicóticos. A oferta de antipsicóticos típicos é realizada na Atenção Primária em Saúde (APS) e gerida pelo Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF), sendo disponibilizados em unidades básicas de saúde do país. Já os antipsicóticos atípicos,

são disponibilizados no nível de atenção secundária, gerido pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF)¹¹ e estão disponíveis em unidades regionais de saúde do estado. Os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas (PCDT) do SUS, que regem as linhas de cuidado para a doença, não definem um algoritmo para a escolha dos medicamentos, cabendo ao prescritor avaliar as condições globais do paciente para indicação do tratamento mais adequado dentre as opções disponíveis¹². A mesma recomendação é observada em diretrizes internacionais que preconizam, além das questões clínicas, a escolha a partir da discussão com o paciente sobre os benefícios e possíveis efeitos adversos^{9,13}.

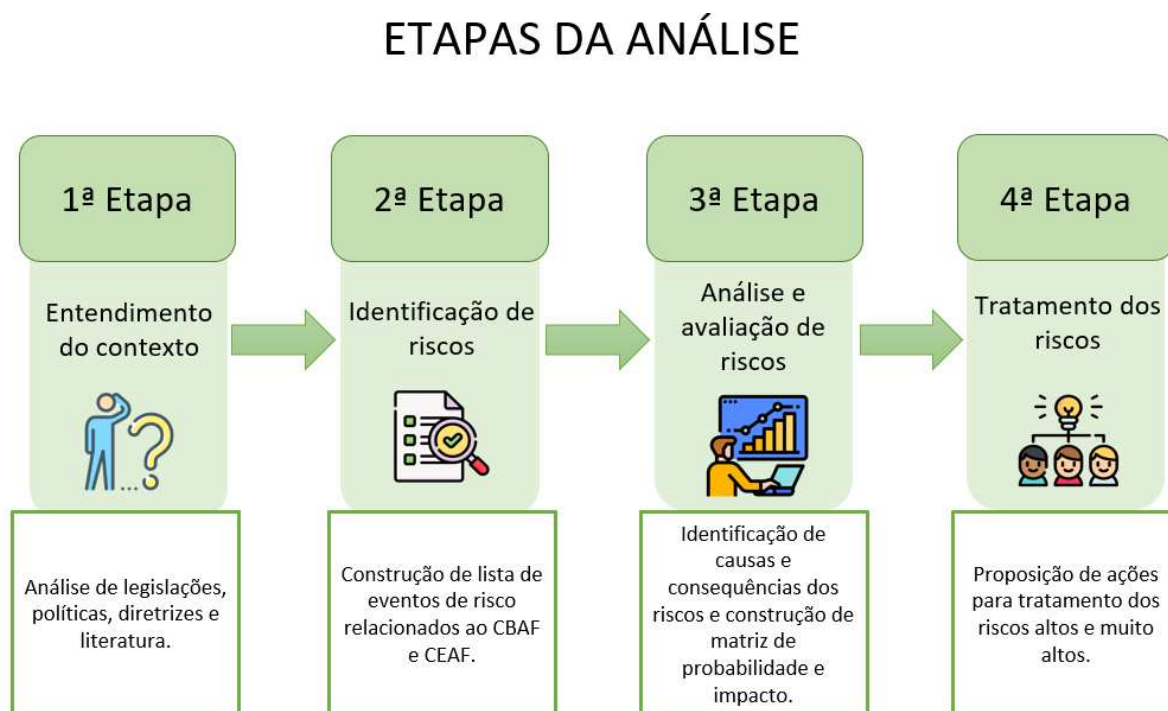
Embora não existam grandes diferenças na eficácia entre os antipsicóticos, os medicamentos denominados atípicos distinguem-se substancialmente dos típicos em relação aos efeitos adversos^{14,15}. Logo, a escolha do antipsicótico e sua forma de acesso podem ser condições importantes para direcionar a adesão dos pacientes e minimizar a interrupção do tratamento, situação relatada frequentemente no tratamento da esquizofrenia^{10,16}. No Brasil repensar o acesso aos antipsicóticos atípicos implica na alteração do componente da AF que estes medicamentos são ofertados.

A alocação de um medicamento em um determinado componente da AF envolve questões relacionadas à gestão, financiamento e acesso¹⁷. Os indicadores de acesso são fundamentais para mensurar a eficiência da AF, um dos objetivos finalísticos das políticas, que é o acesso universal e integral à saúde. No contexto do tratamento da esquizofrenia no Brasil, as diferenças nos processos de dispensação dos antipsicóticos típicos e atípicos, alocados em diferentes componentes da AF, a ausência de um algoritmo estabelecido para o tratamento da esquizofrenia e as discrepâncias de acesso aos serviços de saúde nos níveis primários e secundários são importantes fontes de inequidade no processo de cuidado^{1,12,18}. Neste contexto, a proposição de mudanças no fluxo de acesso aos antipsicóticos atípicos deve considerar o contexto para tomada de decisão em sistemas de saúde, cujos recursos são limitados, e é fundamental a realização de análises econômicas e organizacionais. Considerando que a oferta de medicamentos em diferentes níveis da atenção pode gerar oportunidades e ameaças no que se refere ao acesso, o objetivo deste estudo foi realizar uma análise de gestão de riscos comparando os processos que interferem no acesso aos antipsicóticos nos diferentes componentes da AF.

2. Métodos

Trata-se de uma análise de gestão de risco para avaliar o acesso aos medicamentos antipsicóticos no CEAF e CBAF. A análise está orientada para os processos organizacionais da gestão da AF, no que tange à programação, aquisição, armazenamento/distribuição e dispensação. A metodologia desta análise segue o modelo desenvolvido pela Controladoria-Geral da União (CGU) que está estruturada nas seguintes etapas: entendimento do contexto; identificação de riscos, análise, avaliação, classificação, e a proposição de ações para tratamento dos riscos¹⁹ (Figura 1).

Figura 1- Etapas da análise de gestão de risco orientada aos processos da assistência farmacêutica



Fonte: Elaboração própria

A etapa de entendimento do contexto foi realizada a partir da análise das principais legislações vigentes sobre o financiamento e execução dos componentes da AF no SUS^{1,18,20}. Nesta etapa foram identificados os parâmetros e critérios a serem considerados no processo de gestão de riscos. Foi construída uma lista com os principais processos de trabalho relevantes para o alcance dos objetivos/resultados da gestão de cada um dos componentes da AF. A partir disso foram mapeados os principais fatores internos e externos que poderiam afetar o alcance dos

objetivos/resultados (pessoas, sistemas informatizados, estruturas organizacionais, legislação, recursos, *stakeholders* etc). considerando legislações de âmbito nacional, orientações definidas nas políticas de AF, documentos de referência e revisão de literatura ^{1,2,18,21-30}. Os processos foram agrupados de acordo com as etapas que compõem o ciclo da AF.

Na segunda etapa, a partir de cada objetivo/resultado a ser alcançado foi construída uma lista de eventos que podem causar impacto negativo para o alcance dos objetivos, ou seja, evitar, atrasar, prejudicar ou impedir o acesso aos antipsicóticos atípicos em cada um dos componentes da AF. A identificação dos riscos foi realizada por três pesquisadores com experiência e conhecimento técnico sobre a gestão da AF no âmbito federal e municipal, auxiliados pelas ferramentas de *Brainstorming* em duas reuniões. Os riscos identificados foram descritos em relação às possíveis causas e consequências inerentes, considerando o contexto do acesso aos medicamentos antipsicóticos e organizados de acordo com as etapas da AF para cada um dos componentes da AF.

Na etapa subsequente, destinada à análise dos eventos de riscos, foram estabelecidos os critérios para a criação da matriz que define o nível de riscos a partir da combinação das escalas de probabilidade e de impacto. A atribuição do impacto considerou ações capazes de prejudicar ou atrasar os processos que poderiam gerar situações de desabastecimento e consequente impacto no acesso dos pacientes aos medicamentos. Além disso, foi considerada a possibilidade de reversão desta situação de desabastecimento em curto, médio e longo prazo. A atribuição da probabilidade foi construída considerando a frequência de relatos do evento, com base em informações documentadas na literatura e na experiência dos pesquisadores (Quadro 1).

Para cada um dos eventos de risco identificados realizou-se a atribuição das pontuações de probabilidade e impacto por meio dos critérios definidos. Esta atribuição foi realizada por dois pesquisadores de forma independente. Após a atribuição inicial os eventos de risco com classificações divergentes entre os pesquisadores passaram por uma nova rodada de avaliação. Foram formuladas perguntas objetivas sobre as principais divergências e realizada uma pesquisa de opinião com sete farmacêuticos atuantes nas etapas de programação, aquisição, armazenamento/distribuição e dispensação da AF, tanto na gestão municipal do CBAF, quanto estadual do CEAF em Minas Gerais e no Distrito Federal. Essa

pesquisa de opinião não requereu submissão ao conselho de ética, conforme consta nas orientações da Resolução nº 510/2016, do Conselho Nacional de Saúde. As divergências finais foram discutidas e contaram com a análise de um terceiro pesquisador para alcançar consenso. A partir das respostas, uma nova atribuição de riscos foi realizada pelos pesquisadores e um terceiro pesquisador avaliou itens divergentes concluindo a pontuação final dos riscos em termos de impacto e probabilidade de ocorrência.

Quadro 1 - Escala de avaliação de Impacto e probabilidade atribuídos para o contexto do acesso aos antipsicóticos no Brasil.

Escala	Descrição do impacto	Descrição da probabilidade	Pontuação
Muito baixo	Evento capaz de prejudicar ou atrasar o processo analisado, porém causando um impacto mínimo ou nulo no abastecimento, sem indicativos de prejuízos no acesso aos medicamentos antipsicóticos.	Improvável. Em situações excepcionais, o evento poderá até ocorrer, mas nada nas circunstâncias indica essa possibilidade. Não são encontrados relatos na literatura sobre a probabilidade dessa situação ou os relatos apontam que não há ocorrência.	1
Baixo	Evento capaz de prejudicar ou atrasar o processo analisado, porém causando um impacto mínimo no abastecimento e com poucos indicativos de prejuízos no acesso aos medicamentos antipsicóticos.	Rara. De forma inesperada ou casual, o evento poderá ocorrer, pois as circunstâncias pouco indicam essa possibilidade. Não são encontrados relatos na literatura sobre a probabilidade, ou os relatos e experiência dos pesquisadores apontam que o evento poderá ocorrer de forma esporádica.	2
Médio	Evento capaz de prejudicar o abastecimento e impedir o acesso do paciente aos medicamentos antipsicóticos, porém reversível a curto prazo.	Possível. De alguma forma, o evento poderá ocorrer, pois as circunstâncias indicam moderadamente essa possibilidade. Relatos da literatura e da experiência dos pesquisadores apontam que não é um evento tão frequente, apesar de ocorrer.	3
Alto	Evento capaz de impedir o abastecimento e o acesso do paciente aos medicamentos antipsicóticos, difícil de reverter a curto prazo e com provável impacto para o paciente.	Provável. De forma até esperada, o evento poderá ocorrer, pois as circunstâncias indicam fortemente essa possibilidade. Relatos da literatura e da experiência dos pesquisadores apontam que é um evento muito frequente.	4
Muito alto	Evento capaz de impedir o acesso do paciente aos medicamentos antipsicóticos de forma irreversível por um longo período, com indicativos de impactos negativos na manutenção ou início do tratamento, com provável piora no quadro clínico do paciente.	Praticamente certa. De forma inequívoca, o evento ocorrerá, pois as circunstâncias indicam claramente essa possibilidade. Relatos da literatura e da experiência dos pesquisadores apontam que é um evento que certamente ocorrerá.	5

Fonte: adaptado de Metodologia de Gestão de Riscos da CGU

A etapa de avaliação de riscos foi realizada multiplicando-se os valores de probabilidade e impacto atribuídos a cada risco na etapa anterior para cálculo do nível de risco processual. A partir do resultado do cálculo, os eventos de risco foram classificados dentro das seguintes faixas: risco baixo (0 a 4,99), risco médio (5 a 11,99), risco alto (12 a 19,99) e risco muito alto (20 a 25). E construídas duas matrizes de probabilidade, uma para o CBAF e outra para o CEAF comparando os resultados. O limite de exposição aos riscos foi definido como risco alto e muito alto, ou seja, riscos que alcançaram esta classificação ultrapassam a tolerância dessa análise, devendo ser propostas ações para sua mitigação.

Por fim foram propostas ações de mitigação para os riscos classificados como alto e muito alto sob a ótica de cada um dos componentes. Os riscos em comum para ambos os componentes foram relacionados propondo ações únicas e os demais foram comparados identificando-se as principais diferenças entre os dois cenários encontrados para o acesso aos medicamentos antipsicóticos no Brasil.

3. Resultados

Entendimento do contexto

O CBAF é o componente com características de execução descentralizada, sendo os municípios os principais responsáveis pela sua implementação. Embora o financiamento do CBAF seja uma responsabilidade compartilhada entre União, Estados e Municípios, os gestores têm autonomia para estabelecer sua própria relação de medicamentos essenciais, mediante pactuação e aplicação de valores mínimos anuais por habitante^{20,31}. Neste componente são dispensados somente antipsicóticos típicos e o acesso ocorre de forma integrada à APS em farmácias e unidades dispensadoras, que geralmente estão localizadas nas unidades básicas de saúde por meio de prescrição médica e documentos pessoais^{18,32}.

O CEAF é uma estratégia de gestão de 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 PCDT publicados pelo Ministério da Saúde. A organização em grupos compatibiliza características, responsabilidades e organização específicas dos medicamentos^{11,20}. Os antipsicóticos atípicos estão alocados nos grupos 1A e 1B, necessitam da abertura de processo administrativo com preenchimento de laudo de solicitação, avaliação e

autorização de medicamento (LME), além de prescrição médica, formulário específico, Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (BPRS) e hemograma (somente para acesso à clozapina); integrando por vezes o atendimento no serviço de atenção primária e secundária, já que laudos de solicitação inicial são frequentemente emitidos por médicos especialistas^{1,12}. Uma avaliação documental da SES é realizada sendo concedida ou não a autorização para a dispensação, etapa final do processo geralmente realizada em farmácias regionais do âmbito estadual¹.

Identificação de riscos

A partir da descrição do contexto, análise de legislações e mapeamento dos processos relacionados à gestão do CBAF e CEAF, procedeu-se à identificação dos eventos de risco e dos processos nos quais podem interferir. Foram identificados 20 eventos de risco para cada um dos componentes. Os eventos foram categorizados de acordo com a etapa do ciclo da AF na qual exercem influência: programação, aquisição, armazenamento/distribuição e dispensação (Quadro 2).

Quadro 2 - Levantamento de etapas, processos e riscos potenciais em uma análise de gestão de risco orientada aos componentes da assistência farmacêutica (continua)

Etapa da AF	Processos/Atividades	Potenciais eventos de risco
Programação	Avaliação da disponibilidade de recursos financeiros e prioridades³. Escolha e aplicação de um método adequado (Epidemiológico, Consumo histórico, Consumo médio mensal ou oferta de serviços)²². Levantamento de dados de consumo e estoque pelas SES para programação por aquisição própria ou para subsidiar a aquisição centralizada^{1,33*}. Levantamento de dados sobre o consumo, estoque e prazo de validade do medicamento^{22,28}. Monitoramento contínuo²².	Ausência de controle dinâmico de estoques para o processo de programação. Levantamento incorreto de dados para programação. Programação inadequada por falta de capacitação.

Quadro 3 - Levantamento de etapas, processos e riscos potenciais em uma análise de gestão de risco orientada aos componentes da assistência farmacêutica (continua)

Etapas da AF	Processos/Atividades	Potenciais eventos de risco
Aquisição	Definição das modalidades de aquisição a critério do município (Municipal, Consórcio ou Ata Estadual)^{18,22,28. **} Elaboração e publicação de edital; realização de processo licitatório^{22,26,28.} Homologação, execução e acompanhamento dos contratos^{22,26.}	Compras segmentadas (problemas no planejamento). Desabastecimento por faltas nos fornecedores. Erros técnicos pela ausência do farmacêutico na elaboração dos termos de referência e acompanhamento do processo licitatório. Insuficiência de recursos financeiros. Processos com licitações fracassadas ou desertas.
Armazenamento/ Distribuição	Realização de controle efetivo de estoque com utilização de sistema adequado^{22,33.} Recebimento, acondicionamento e conservação dos medicamentos conforme especificações técnicas^{22,33.} Registro informatizado adequado e documentado das movimentações^{22.} Suprimento das unidades de saúde em quantidade, qualidade e tempo oportuno^{22,33.}	Ausência de pessoal qualificado para gestão do armazenamento. Ausência de registros de controle de estoque ou dados desatualizados. Gestão logística inadequada. Infraestrutura inadequada para conservação dos medicamentos.

Quadro 4 - Levantamento de etapas, processos e riscos potenciais em uma análise de gestão de risco orientada aos componentes da assistência farmacêutica (conclusão)

Etapas da AF	Processos/Atividades	Potenciais eventos de risco
Dispensação	Avaliação da solicitação por profissional designado pelas SES, com análise técnica, de caráter documental¹. * Dispensação em farmácias e unidades de saúde municipais com acessibilidade geográfica³³. Dispensação em unidades administrativas, centros de referência, farmácias estaduais ou municipais com acessibilidade geográfica^{1,33}. * Garantir infraestrutura física adequada para a dispensação²⁸. Garantir o cumprimento das legislações vigentes e proporcionar orientação adequada ao paciente^{22,28}. Garantir o fornecimento do medicamento correto e na quantidade adequada²². Proporcionar orientação adequada ao paciente (atenção farmacêutica, uso racional de medicamentos, educação em saúde)²². Registro da dispensação e alimentação de bases de dados^{22,28}. Reunião, pelo paciente ou responsável, da documentação para solicitação do medicamento^{1*}. Solicitação do medicamento pelo paciente ou responsável com apresentação de documentação conforme PCDT¹. *	Ausência de registro das dispensações (manual ou em sistema). Demora no acesso. Dispensações em desacordo com a legislação (erros de dispensação). Dispensações sem orientações ao usuário/atenção farmacêutica. Documentos incompletos impossibilitando a dispensação. Indisponibilidade do medicamento no local de dispensação. Longo tempo de espera para análise da prescrição/solicitação. Unidade de dispensação insuficientes.

Fonte: Elaboração própria. Legenda: * Exclusivos do CEAF, **Exclusivos do CBAF.

Análise e avaliação dos riscos

Nos processos do CBAF foram identificados 12 eventos acima do limite de exposição (60,0%), sendo quatro classificados como risco muito alto (20,0%) e oito como risco alto (40,0%) (Figura 2). Três eventos com classificação de risco muito alto estão relacionados à etapa de aquisição e um relacionado à programação. Dentre os oito eventos classificados como de alto risco, dois estão relacionados à programação, dois à aquisição, três ao armazenamento/distribuição e um à dispensação. A etapa de aquisição foi a que mais apresentou processos com eventos de riscos acima do limite de exposição, seguida pelas etapas de programação e armazenamento/distribuição e, por fim, pela etapa de dispensação. Dentre os cinco riscos com a classificação média, quatro estão relacionados aos processos de dispensação e um ao armazenamento/distribuição. Três riscos foram classificados como baixos, todos relacionados à etapa de dispensação. A etapa de dispensação foi a que mais apresentou eventos com riscos de menor relevância - baixo e médio.

No contexto do CEAF, foram identificados 11 eventos acima do limite de exposição (55%), sendo um evento classificado como risco muito alto (5,0%) e dez como risco alto (50,0%). O evento de risco muito alto é relacionado à etapa de aquisição. Dentre os dez eventos de risco alto, cinco são relacionados à dispensação, três à programação e dois à aquisição (Figura 2). A etapa de dispensação foi a que mais apresentou eventos com riscos altos, seguida pela aquisição e programação. Não foram identificados processos com risco muito alto ou alto relacionados à etapa de armazenamento/distribuição nesse componente. Sete eventos foram classificados com risco médio, sendo três relacionados aos processos de armazenamento/distribuição, três à dispensação e um à aquisição. Dois eventos foram classificados como risco baixo, um relacionado aos processos de armazenamento/distribuição e outro à aquisição. A etapa de armazenamento/distribuição foi a que mais apresentou eventos de riscos baixos e médios.

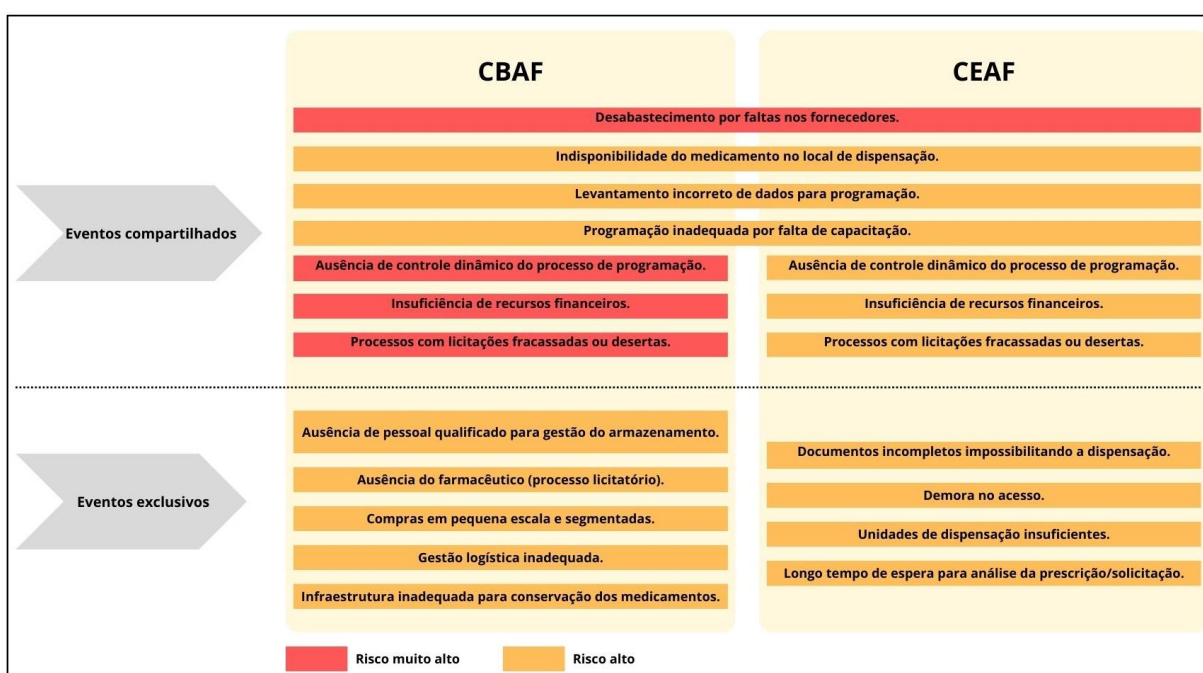
Figura 2 - Matriz de probabilidade e impacto de riscos identificados no componente básico e especializado da assistência farmacêutica.

Matriz de Probabilidade x Impacto CBAF						
Impacto	Muito alto 5				Processos com licitações fracassadas ou desertas. Desabastecimento por faltas nos fornecedores. Insuficiência de recursos financeiros.	
	Alto 4	Longo tempo de espera para análise da prescrição/solicitação. Demora ao acesso.	Ausência de registros de controle de estoque. Ausência de registro das dispensações. Documentos incompletos impossibilitando a dispensação.		Programação inadequada por falta de capacitação. Infraestrutura inadequada para conservação dos medicamentos. Indisponibilidade do medicamento no local de dispensação.	Ausência de controle dinâmico do processo de programação.
	Médio 3	Unidade de dispensação insuficientes.			Compras em pequena escala e segmentadas. Ausência de pessoal qualificado para gestão do armazenamento. Gestão logística inadequada.	Levantamento incorreto de dados para programação. Ausência do farmacêutico na elaboração dos termos de referência e acompanhamento do processo licitatório.
	Baixo 2			Dispensações em desacordo com a legislação. Dispensações sem orientações ao usuário/atenção farmacêutica.		
	Muito baixo 1					
		Muito baixa 1	Baixa 2	Média 3	Alta 4	Muito alta 5
Probabilidade						
Probabilidade x Impacto CEAF						
Impacto	Muito alto 5			Processos com licitações fracassadas ou desertas. Insuficiência de recursos financeiros.	Desabastecimento por faltas nos fornecedores.	
	Alto 4	Infraestrutura inadequada para conservação dos medicamentos.	Ausência de registros de controle de estoque. Ausência de registro das dispensações.	Programação inadequada por falta de capacitação. Levantamento incorreto de dados para programação. Ausência de controle dinâmico do processo de programação. Indisponibilidade do medicamento no local de dispensação.	Longo tempo de espera para análise da prescrição/solicitação. Demora no acesso. Documentos incompletos impossibilitando a dispensação.	
	Médio 3		Ausência de pessoal qualificado para gestão do armazenamento.	Ausência do farmacêutico na elaboração dos termos de referência e acompanhamento do processo licitatório. Gestão logística inadequada.	Unidades de dispensação insuficientes.	
	Baixo 2		Compras em pequena escala e segmentadas.	Dispensações em desacordo com a legislação. Dispensações sem orientações ao usuário/atenção farmacêutica.		
	Muito baixo 1					
		Muito baixa 1	Baixa 2	Média 3	Alta 4	Muito alta 5
Probabilidade						

Legenda: CBAF: Componente básico da assistência farmacêutica, CEAF: Componente especializado da assistência farmacêutica
Fonte: Elaboração própria.

Sete eventos de risco considerados acima do limite de exposição foram comuns aos dois componentes, sendo quatro com a mesma classificação. O evento de desabastecimento por falta nos fornecedores, relacionado à etapa de aquisição, figurou como um evento de risco muito alto no CBAF e CEAF. Os eventos de indisponibilidade do medicamento no local de dispensação, levantamento incorreto de dados para programação e programação inadequada por falta de capacitação apresentaram risco alto em ambos os componentes (Figura 3). Dentre os eventos de risco médio comuns aos dois componentes, estão a ausência de registros de controle de estoque, relacionado à etapa de armazenamento; ausência de registros das dispensações, dispensações em desacordo com a legislação e dispensação sem orientações ao usuário/atenção farmacêutica, relacionados à etapa de dispensação

Figura 3 - Eventos de risco de classificação muito alta ou alta compartilhados e exclusivos, relacionados ao componente básico e especializado da assistência farmacêutica.



Legenda: CBAF: Componente básico da assistência farmacêutica, CEAF: Componente especializado da assistência farmacêutica

Fonte: Elaboração própria

Resposta aos riscos

Ações de mitigação dos eventos com classificação de riscos alto e muito alto foram propostas com base em consulta à literatura e na experiência dos pesquisadores

(Quadro 3). Estas ações representam um painel para orientar os gestores no processo de melhoria ao acesso ao antipsicóticos. No geral, há necessidades de melhorias para ambos os componentes, podendo ações conjuntas e a integração dos gestores serem a opção para melhorar o acesso. A manutenção dos medicamentos em um dos componentes apresenta oportunidades, mas também ameaças, sinalizadas pelos riscos elencados nessa análise, para o qual os gestores precisam estar cientes para tomada de decisão por meio da análise do contexto local.

Quadro 5 - Ações de mitigação e possíveis respostas para os riscos alto e muito alto identificados no componente básico e especializado da assistência farmacêutica (continua)

Possíveis riscos	Classificação dos riscos		Ações de mitigação
	CBAF	CEAF	
Desabastecimento por faltas nos fornecedores.	Muito alto	Muito alto	Realizar análise apurada da demanda por antipsicóticos para dimensionar estoque de segurança necessário nos almoxarifados para mitigar desabastecimentos. Incentivar à produção em laboratórios públicos de medicamentos estratégicos para saúde mental. Institucionalizar mecanismos de punição eficientes para coibir a participação de fornecedores não qualificados em processos de compras públicas ²³ .
Indisponibilidade do medicamento no local de dispensação.	Alto	Alto	Mapear pacientes em uso de antipsicóticos por unidades de dispensação e volume de atendimentos, visando a manutenção de estoque suficiente para atender a demanda de pacientes novos e que já estão em tratamento. Implementar ou aprimorar a logística de distribuição para as unidades a fim de evitar atrasos na reposição de estoque para a dispensação.
Levantamento incorreto de dados para programação.	Alto	Alto	Realizar auditorias e ações de incentivo ao uso dos sistemas de informação disponíveis para otimizar a programação dos antipsicóticos. Realizar capacitações periódicas sobre o tema em todos os níveis de gestão da AF e disponibilizar suporte adequado.
Programação inadequada por falta de capacitação.	Alto	Alto	Realizar e apoiar capacitações periódicas sobre o tema em todos os níveis de gestão da AF.
Ausência de controle dinâmico de estoques para o processo de programação.	Muito alto	Alto	Estabelecer cronograma de programação institucionalizado, com a participação de equipes multiprofissionais, incluindo profissionais de saúde mental, para monitorar os estoques e aprimorar a programação. Inserir mais profissionais da AF nos monitoramentos da gestão dos antipsicóticos ²⁸ .

Quadro 6 - Ações de mitigação e possíveis respostas para os riscos alto e muito alto identificados no componente básico e especializado da assistência farmacêutica (continua)

Possíveis riscos	Classificação dos riscos		Ações de mitigação
	CBAF	CEAF	
Insuficiência de recursos financeiros.	Muito alto	Alto	Planejar mecanismos para autonomia dos coordenadores da AF municipal para gestão dos recursos financeiros²⁷. Garantir a aplicação mínima dos recursos destinados ao CBAF, conforme pactuação³⁴. Coibir a utilização de recursos financeiros destinados ao CBAF para financiamento de medicamentos de outros níveis de atenção ou para cumprimento de demandas judiciais²⁷. Elaborar programas de incentivos financeiros federais destinados à qualificação da execução do CEAF.
Processos com licitações fracassadas ou desertas.	Muito alto	Alto	Estabelecer atas de registro de preços estaduais para a compra de antipsicóticos com a possibilidade de adesão dos municípios. Planejar a manutenção de diferentes estratégias e modalidades para a compra de antipsicóticos, como uso compartilhado de atas de registro de preços entre municípios e formação de consórcios. Articulação das secretarias estaduais para realização de processos licitatórios regionais, no âmbito do CEAF. Criação de cadastro nacional de fornecedores e indicadores de desempenho.
Ausência de pessoal qualificado para gestão do armazenamento.	Alto		Garantir a lotação de pessoal qualificado para realizar a gestão de armazenamento no CBAF²³. Realizar capacitações periódicas sobre o tema e disponibilizar apoio e suporte técnico²³.
Erros técnicos pela ausência do farmacêutico na elaboração dos termos de referência e acompanhamento do processo licitatório.	Alto		Institucionalizar comissão permanente de licitações com a inclusão obrigatória do farmacêutico, para a aquisição de medicamentos.
Compras segmentadas ou em pequena escala.	Alto		Realizar a aquisição de antipsicóticos por consórcios intermunicipais e pregões estaduais²⁶. Planejar aquisições para um maior período de consumo, resultando assim em compras em maiores quantidades.
Gestão logística inadequada.	Alto		Promover e apoiar qualificações na área de logística de abastecimento farmacêutico no SUS.
Infraestrutura inadequada para conservação dos medicamentos.	Alto		Garantir a aplicação de recursos financeiros em infraestrutura física, sobretudo por meio de iniciativas já existentes como QUALIFAR-SUS e Requalifica UBS²⁸.

Quadro 7 - Ações de mitigação e possíveis respostas para os riscos alto e muito alto identificados no componente básico e especializado da assistência farmacêutica (conclusão)

Possíveis riscos	Classificação dos riscos		Ações de mitigação
	CBAF	CEAF	
Documentos incompletos impossibilitando a dispensação.		Alto	Promover a capacitação periódicas dos profissionais de saúde envolvidos nos processos de solicitação de antipsicóticos no CEAF. Disponibilizar e dar ampla divulgação a documentos informativos voltados para os pacientes e população geral, sobre o acesso a antipsicóticos no CEAF. Atualizar constantemente os formulários que envolvem o acesso à antipsicóticos atípicos propondo possíveis simplificações.
Demora no acesso.		Alto	Adequar a força de trabalho responsável pela etapa de avaliação das solicitações de antipsicóticos no CEAF. Manter estoque de segurança de antipsicóticos nas unidades dispensadoras, visando o atendimento de pacientes novos imediatamente após o deferimento do processo de solicitação; sem a necessidade de aguardar o envio pelo Ministério da Saúde.
Unidades de dispensação insuficientes.		Alto	Incentivar e promover a qualificação das iniciativas de descentralização das unidades de dispensação de medicamentos do CEAF, a exemplo da política de descentralização do componente especializado.
Longo tempo de espera para análise da prescrição/solicitação.		Alto	Adequar a força de trabalho referente à etapa de análise das solicitações do CEAF.

Legenda: CBAF: Componente básico da assistência farmacêutica, CEAF: Componente especializado da assistência farmacêutica. Fonte: Elaboração própria.

4. Discussão

Foi realizada uma análise de gestão de riscos, identificando potenciais riscos capazes de interferir no acesso aos antipsicóticos no sistema de saúde brasileiro. Os componentes básico e especializado apresentam riscos altos e muito altos que ultrapassam o limite de exposição dessa análise e requerem ações de mudança ou mitigação. No CBAF, 12 eventos de risco foram classificados como alto ou muito alto e no CEAF 11, sendo que sete foram compartilhados pelos dois componentes. O mapeamento dos eventos de riscos a serem mitigados é um importante panorama para orientar ações integradas, a fim de identificar melhorias nos processos da AF, e principalmente, na tomada de decisão, já que uma mudança no acesso requer gerenciar todos os riscos inerentes.

A identificação de eventos de alto risco em ambos os componentes reflete uma situação de alerta, o que requer ações para melhorar o acesso aos antipsicóticos, independentemente de qualquer mudança proposta. O desabastecimento de antipsicóticos por faltas nos fornecedores foi o evento de maior risco, seguido da indisponibilidade do medicamento no local da dispensação. Ambos envolvem causas que extrapolam a gestão interna dos componentes da AF como a falta de compromisso dos fornecedores²³. Em situações de redução de oferta no mercado, oscilações no dólar e no preço internacional da matéria prima, alguns fornecedores optam por direcionar os seus medicamentos para o mercado privado, descumprindo contratos de compras públicas²³. Embora no Brasil exista mais de 200 apresentações de antipsicóticos de diversos fabricantes, a indústria farmacêutica nacional ainda depende muito da importação de ingredientes farmacêuticos ativos (IFA) e produtos acabados, o que pode afetar a capacidade de abastecimento^{23,35,36}. Assim, ações viáveis de mitigação envolveriam a institucionalização de mecanismos de punição eficientes para coibir o descumprimento dos contratos de compras públicas²³, além de ações estratégicas para fomentar o complexo industrial nacional na produção de IFAs de antipsicóticos de difícil aquisição.

Os processos de compra com licitações fracassadas ou desertas também precisam ser revisados. O atual modelo estabelece tetos de preços para aquisição, que podem em alguns momentos tornar a negociação pouco vantajosa, além de situações de inadimplência no pagamento dos fornecedores que podem contribuir para que empresas não participem dos certames²³. Interligado a este problema está a insuficiência de recursos financeiros, também identificada como evento de risco. O subfinanciamento do SUS é uma preocupação constante, e existem esforços para mitigar a falta de recursos, como reajustes do repasse federal referente ao financiamento do CBAF³¹, incentivos financeiros adicionais e estratégias que conferem maior aporte de recursos em períodos de epidemias^{37,38}. Apesar disso, o gasto público per capita em saúde no Brasil tem diminuído nos últimos anos, sendo significativamente inferior ao de outros países com sistemas universais de saúde³⁹. No âmbito do CBAF, muitos gestores relatam que os recursos são insuficientes²⁷. Estudo realizado por Pontes e colaboradores (2017) apontou que 73% dos municípios aplicam um valor inferior ao mínimo estabelecido pela legislação³⁴. No âmbito do CEAF, gestores apontam que vários medicamentos do Grupo 2, cujo financiamento é

de responsabilidade das SES, deveriam fazer parte do grupo 1B, cujo financiamento é federal⁴⁰. De forma geral, a manutenção de diferentes arranjos organizacionais de compra, tais como a formação de consórcios e utilização de atas de registro de preço estaduais são medidas importantes para mitigação de processos fracassados ou desertos para a aquisição de antipsicóticos, podendo também gerar economia de escala²⁶.

O aprimoramento nas atividades de programação da AF nos dois componentes é outro ponto fundamental para melhorar o acesso aos antipsicóticos³³. No âmbito dos municípios brasileiros, a implementação da etapa de programação é considerada insatisfatória²⁸, apenas 54,7% dos municípios possuem procedimentos operacionais descritos para apoiar a realização da programação⁴¹. Em relação ao CEAF, existem relatos de carências de capacitação contínua de recursos humanos e focalização dos recursos financeiros somente na aquisição dos medicamentos, em detrimento de atualizações^{29,42}. Assim, diversas ações de mitigação devem ser implementadas, que envolvem desde o incentivo ao uso adequado de sistemas de informação já existentes, até a realização de capacitações periódicas, institucionalização de cronogramas de programação com participação de equipe multiprofissional e inserção mais efetiva de profissionais para monitoramento do acesso²⁸.

Considerando as diferenças identificadas em cada um dos componentes da AF, a proposição de mudanças neste modelo, visando a ampliação do acesso aos antipsicóticos, deve estar amparada na mitigação de riscos e melhorias de processos deficientes. No âmbito do CBAF, a maior capilaridade das unidades e acesso vinculado à atenção primária podem aumentar o acesso aos antipsicóticos atípicos, atualmente dispensados no CEAF. Para isso, uma mudança dessa magnitude requer amplo conhecimento do gestor sobre as ações e estratégias a serem desenvolvidas. Este estudo apontou vários eventos de riscos inerentes à etapa de aquisição do CBAF, podendo essa ser uma fragilidade do componente. Indicadores importantes reforçaram estas fragilidades em outros estudos que identificaram nos municípios brasileiros um padrão de compras em pequena escala, com baixo uso dos consórcios²⁷, baixo número de comissões permanentes de licitações exclusiva para a aquisição de medicamentos⁴¹ e baixa participação dos farmacêuticos na elaboração de termos de referência para os processos licitatórios²⁸.

Uma migração dos antipsicóticos atípicos para o CBAF requer a preservação das potencialidades do CEAF relacionadas a esses medicamentos. Nesse contexto, é imperativo aprimorar a gestão logística e a infraestrutura existente na APS, considerando as condições ambientais de um país tropical com temperaturas elevadas e áreas com alta umidade. Muitos municípios carecem de protocolos para armazenamento, distribuição e entrega de medicamentos²¹, além de melhorias nas estruturas físicas⁴³. A ampliação de iniciativas como o QUALIFAR-SUS pode ser um importante fomento para importantes barreiras como a melhoria das condições de transporte e distribuição de medicamentos, e a realização de capacitações e atualizações periódicas^{23,28}. Destaca-se que além da infraestrutura, é necessário repensar fluxos de acesso aos antipsicóticos atípicos no CBAF, já que há outras indicações por outros protocolos clínicos ou mesmo o uso off label para outros transtornos^{44,45}.

A escolha pela manutenção dos antipsicóticos atípicos no CEAF é acompanhada de possíveis obstáculos ao acesso que precisam ser superados, sendo a etapa de dispensação a que apresenta maiores riscos acima do limite de exposição. Usuários enfrentam dificuldades devido à burocracia no acesso aos medicamentos, pois a exigência de vários documentos representa uma barreira significativa⁴⁶. Isso resulta em atrasos na obtenção do tratamento, prolongando o processo desde o diagnóstico até a dispensação⁴⁷. O longo tempo de espera para análise das solicitações e a demora no acesso são também gargalos que podem prejudicar a efetividade do tratamento⁴⁸. O tempo até o início do tratamento com antipsicóticos é importante na esquizofrenia, especialmente no primeiro episódio de psicose, visto que está associado a melhores resultados clínicos⁴⁹. Apesar disso, o prazo entre o registro da solicitação do medicamento até o retorno com o parecer do analista no CEAF pode variar de 20 a 87 dias e o tempo que o processo de solicitação permanece em posse da SES pode variar de 10 a 58 dias⁴⁸.

A acessibilidade geográfica deve ser também compreendida como um facilitador de acesso e precisa ser aprimorada no CEAF⁴⁸. O número de locais de dispensação apresenta grande variabilidade de acordo com as regiões do país, sendo apenas 7 locais em 100 municípios na região Nordeste²⁹. Nesse contexto, ações como a adequação da força de trabalho referente à análise de solicitações do CEAF, a necessidade de manutenção de um estoque de segurança nas unidades

dispensadoras que seja suficiente para atendimento rápido de novos pacientes com esquizofrenia e iniciativas de descentralização das unidades dispensadoras de medicamentos do CEAF precisam ser implementadas pelos gestores. Por fim, é importante reconhecer que melhorar o acesso aos antipsicóticos envolve fatores para além da gestão da AF a serem considerados, como o pleno acesso a profissionais médicos e exames, especialmente no âmbito do CEAF.

O acesso à medicamentos é problemático para um terço da população mundial, principalmente nos países menos desenvolvidos, e cada vez mais nos países de renda média e alta^{50,51}. Portanto, as ações de mitigação e melhoria dos processos da AF podem agregar experiências e lições aprendidas em outros sistemas de saúde. A Tailândia, país que possui sistema universal de saúde, adotou um modelo eletrônico centralizado de compras como estratégia de otimização de compras públicas de medicamentos, levando a uma queda consistente nos valores de aquisição⁵². Portugal utilizou também um tipo de compra centralizada na qual os medicamentos são adquiridos por uma agência de compras estabelecida a nível nacional, tendo obtido resultados positivos no acesso e na transparência dos processos⁵³. Entretanto, a aquisição por licitações no Brasil, de forma centralizada, pode ter um efeito rebote, já que o SUS é um importante comprador e a reserva de mercado provocada por uma licitação pode desestimular a produção de mercado no país. Na Índia, fornecedores de medicamentos que não cumprem prazos de entrega são incluídos em listas compartilhadas pelos estados (*blacklists*) e proibidos de participar de novos processos licitatórios por períodos determinados. Além disso, o país realiza aquisições interestaduais de medicamentos visando negociações mais vantajosas⁵⁴.

Este trabalho possui limitações relacionadas à própria metodologia. Apesar da análise de gestão de riscos avaliar os eventos de maneira sistemática e todas as etapas do método para avaliação de critérios muito bem definidos, é importante considerar a presença de decisões subjetivas discutidas entre os pesquisadores e as opiniões dos profissionais, o que pode influenciar na generalização dos resultados. Outra limitação está na escassez de dados nacionais na literatura sobre o acesso a antipsicóticos no CEAF, que demanda a adoção de pressupostos baseados em percepções dos profissionais da AF. Mesmo com as limitações citadas, destaca-se que este estudo apresenta uma aplicação prática da metodologia de gestão de riscos, útil para orientar

a decisão consciente e capaz de ser adequada a diversos contextos no âmbito do acesso aos medicamentos.

5. Conclusão

A análise ampla e comparativa dos processos da AF realizada pela gestão de riscos identificou aspectos úteis que devem ser considerados pelos gestores de saúde ao avaliar e discutir o acesso aos antipsicóticos. Ambos os componentes da AF apresentam potencialidades e fragilidades e a mudança nos fluxos de acesso necessita da avaliação e monitoramento dos eventos de riscos potenciais e ações de mitigação. Assim, cabe ao gestor avaliar os cenários e, para além das devidas pactuações nas instâncias decisórias do SUS, ter uma compreensão das medidas de mitigação e tratamento necessárias no contexto do seu território. Considerando o perfil de uso contínuo dos antipsicóticos essa abordagem pode ser útil para a discussão sobre a melhoria do acesso a outros medicamentos nos componentes da AF, usando a gestão de riscos como suporte para a tomada de decisão, reduzindo-se assim, a fragmentação do sistema de saúde e garantindo a integralidade do cuidado.

Referências

1. Brasil. Portaria nº 1.554, de 30 de julho de 2013. Dispõe sobre as regras de financiamento e execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). [Internet]. Brasília, DF.; 2013. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt1554_30_07_2013.html
2. Costa KS, Tavares NUL, Júnior JM do N, Mengue SS, Álvares J, Junior AAG, et al. Pharmaceutical services in the primary health care of the Brazilian Unified Health System: Advances and challenges. *Revista de Saúde Pública* 2017;51:1s–5s.
3. Lauton PM, Paixão MNDJ. Avanços e desafios para garantia do acesso a medicamentos do componente especializado. *Revista Baiana de Saúde Pública* 2020 Nov;43:9–28.
4. American Psychiatric Association. *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5* - 5ª Edição. Porto Alegre : Artmed, 2014.

5. GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the GBD Study 2019. *The Lancet Psychiatry* 2022 Feb 1;9(2):137–50.
6. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: A Concise Overview of Incidence, Prevalence, and Mortality. *Epidemiologic Reviews* 2008 May;30(1):67–76.
7. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A Systematic Review of the Prevalence of Schizophrenia. Hyman SE, editor. *PLoS Medicine* 2005 May;2(5):e141.
8. Owen, M. J., Sawa, A. & Mortensen, P. B. Schizophrenia. *The Lancet* 388, 86–97 (2016).
9. American Psychiatric Association. *The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia* – 3ª Edição. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2021.
10. Portela R, Wainberg ML, Castel S, de Oliveira HN, Ruas CM. Risk factors associated with readmissions of patients with severe mental disorders under treatment with antipsychotics. *BMC Psychiatry* 2022 Dec;22(1):189.
11. Brasil. Ministério da Saúde. *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais 2022* [Internet]. Brasília. DF.; 2022. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/assistencia->
12. Brasil. Ministério da Saúde. PORTARIA Nº 364, DE 9 DE ABRIL DE 2013. Protocolos Clínicos e diretrizes terapêuticas – Esquizofrenia. [Internet]. 2013. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0364_09_04_2013.html
13. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). *Psychosis and Schizophrenia in Adults: Treatment and Management*: Updated Edition 2014 [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK248060/>
14. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, 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. *The Lancet* 2019 Sep 14;394(10202):939–51.
15. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Örey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet* 2013 Sep;382(9896):951–62.

16. Semahegn A, Torpey K, Manu A, Assefa N, Tesfaye G, Ankomah A. Psychotropic medication non-adherence and associated factors among adult patients with major psychiatric disorders: A protocol for a systematic review. *Systematic Reviews* 2018 Jan 22;7(1).
17. Oliveira LCF de, Assis MMA, Barboni AR. Assistência Farmacêutica no Sistema Único de Saúde: da Política Nacional de Medicamentos à Atenção Básica à Saúde. *Ciência & Saúde Coletiva* 2010 Nov;15(suppl 3):3561–7.
18. Brasil. Portaria nº 1.555, de 30 de julho de 2013. Dispõe sobre as normas de financiamento e de execução do Componente Básico da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). [Internet]. 2013. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt1555_30_07_2013.html
19. Brasil. Controladoria-Geral da União. *Metodologia de Gestão de Riscos da CGU [versão 2.0]*. [Internet]. [cited 2024 Apr 30]. Available from: <https://repositorio.cgu.gov.br/handle/1/74049>
20. Brasil. Portaria de consolidação nº 6, de 28 de setembro de 2017. [Internet]. 2017. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0006_03_10_2017.html
21. Barros RD de, Costa EA, Santos DB dos, Souza GS, Álvares J, Guerra Junior AA, et al. Access to medicines: relations with the institutionalization of pharmaceutical services. *Revista de Saúde Pública* 2017 Sep;51:8s.
22. Brasil. *Assistência farmacêutica na atenção básica: instruções técnicas para sua organização*. Ministério da Saúde, Brasília, DF; 2006. 98.
23. Chaves LA. *Desabastecimento de medicamentos no Brasil e no mundo: uma reflexão sobre suas causas e estratégias de enfrentamento para a garantia do acesso a medicamentos*. [tese]; Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, 2020.
24. Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde. *Análise de preços praticados pelos municípios brasileiros na compra de medicamentos do componente básico da assistência farmacêutica, segundo tipo de produto, quantidade de itens e modalidade de aquisição [livro eletrônico]: análise da relação municipal de medicamentos do componente básico da assistência farmacêutica e processos de aquisição praticados pelos municípios brasileiros em 2018 : caderno 4*. 1st ed. Brasília, DF; 2022.

25. Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde. *Análise dos medicamentos essenciais e traçadores [livro eletrônico]: análise da relação municipal de medicamentos do componente básico da assistência farmacêutica e processos de aquisição praticados pelos municípios brasileiros em 2018: caderno 3*. 1st ed. Brasília, DF; 2022.
26. Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde. *Modalidades de aquisição de medicamentos [livro eletrônico]: análise da relação municipal de medicamentos do componente básico da assistência farmacêutica e processos de aquisição praticados pelos municípios brasileiros em 2018: caderno 5*. 1st ed. Brasília, DF; 2022.
27. Faleiros DR, Acurcio FDA, Álvares J, Nascimento RCRM do, Costa EA, Guibu IA, et al. Financing of Pharmaceutical Services in the municipal management of the Brazilian Unified Health System. *Revista de Saúde Pública* 2017 Sep;51:14s.
28. Luz TC Borges, Tavares NUL. *Diagnóstico Situacional da Assistência Farmacêutica Municipal: uma síntese de evidências no contexto da Atenção Primária à Saúde*. Belo Horizonte: Instituto René Rachou; 2023.
29. Rover MRM, Faraco EB, Vargas-Peláez CM, Colussi CF, Storpirtis S, Farias MR, et al. Acesso a medicamentos de alto preço: desigualdades na organização e resultados entre estados brasileiros. *Ciência & Saúde Coletiva* 2021 Nov;26(11):5499–508.
30. Saraiva EMS, Barros JT. Aspectos Farmacoeconômicos do Tratamento da Esquizofrenia no âmbito da Assistência Farmacêutica Especializada. ID on line *Revista de Psicologia* 2018 Oct;12(42):634–40.
31. Brasil. Portaria nº 3.193, de 9 de dezembro de 2019. Altera a Portaria de Consolidação nº 6/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, para dispor sobre o financiamento do Componente Básico da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). [Internet]. 2019. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2019/prt3193_10_12_2019.html
32. Leite SN, Bernardo NLMDC, Álvares J, Guerra Junior AA, Costa EA, Acurcio FDA, et al. Medicine dispensing service in primary health care of SUS. *Revista de Saúde Pública* 2017 Sep;51:11s.
33. Diehl, E. E., Isabel, R. & Simone, S. *Logística de Medicamentos. Assistência Farmacêutica No Brasil: Política, Gestão e Clínica; v. 4*. Ed. da UFSC, Florianópolis, 2016.

34. Pontes MA, Tavares NUL, Francisco PMSB, Naves JDOS. Aplicação de recursos financeiros para aquisição de medicamentos para atenção básica em municípios brasileiros. *Ciência & Saúde Coletiva* 2017 Aug;22(8):2453–62.
35. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). [Internet]. 2024 [cited 2024 Apr 30]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed>
36. Rodrigues PHDA, Silva RDFDC, Kiss C. Mudanças recentes e continuidade da dependência tecnológica e econômica na indústria farmacêutica no Brasil. *Cadernos de Saúde Pública* 2022; 38(suppl 2):e00104020.
37. Brasil. Portaria nº 2.516, de 21 de setembro de 2020. Dispõe sobre a transferência de recursos financeiros de custeio para a aquisição de medicamentos do Componente Básico da Assistência Farmacêutica utilizados no âmbito da saúde mental em virtude dos impactos sociais ocasionados pela pandemia da COVID-19 [Internet]. 2020. Available from: www.saude.gov.br/afsaudemental.
38. Brasil. Portaria gm/ms nº 3.385, de 19 de março de 2024. Autoriza o repasse referente ao incremento financeiro emergencial de custeio de resposta às emergências em saúde pública no âmbito do Sistema Único de Saúde [Internet]. 2024 [cited 2024 Apr 30]. Available from: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-gm/ms-n-3.385-de-19-de-marco-de-2024-549092431>
39. Vieira FS, Santos MAB dos. TD 2615 - O Setor Farmacêutico no Brasil sob as Lentes da Conta-satélite de Saúde. Texto para Discussão [Internet]. 2020 Nov;1–74. Available from: https://www.ipea.gov.br/portal/images/stories/PDFs/TDs/td_2615.pdf
40. Assunção Costa L, Ribeiro Pinto C, Mariano F, Cassarini A, Cláudio Rocha Souza Filho H, de Oliveira Carneiro E, Pereira Pinto R, et al. Desafios na gestão do componente especializado da assistência farmacêutica: resultados de uma oficina de trabalho. *Jornal De Assistência Farmacêutica E Farmacoeconomia*. 2022 Oct 3;2(4).
41. Gerlack LF, Karnikowski MGDO, Areda CA, Galato D, Oliveira AG de, Álvares J, et al. Management of pharmaceutical services in the Brazilian primary health care. *Revista de Saúde Pública* 2017 Sep;51:15s.
42. Rover MRM, Peláez CMV, Faraco EB, Farias MR, Leite SN. Avaliação da capacidade de gestão do componente especializado da assistência farmacêutica. *Ciência & Saúde Coletiva* 2017 Aug;22(8):2487–99.

43. Costa CMFN, Silveira MR, Acurcio FDA, Guerra Junior AA, Guibu IA, Costa KS, et al. Use of medicines by patients of the primary health care of the Brazilian Unified Health System. *Revista de Saúde Pública* 2017 Sep;51:18s.
44. Brasil. Portaria conjunta nº 7, de 12 de abril de 2022. Aprova o PCDT do Comportamento Agressivo no Transtorno do Espectro do Autismo. [Internet]. 2022. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos->
45. Brasil. Portaria conjunta nº 13, de 28 de novembro de 2017. Aprova o PCDT da Doença de Alzheimer. [Internet]. 2017. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2017/poc0013_08_12_2017.html
46. Brito A da H, Araujo, Mariana de Oliveira. Percepção dos usuários sobre o acesso a medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. *HU Revista*. 2022 Aug 1;48(1):1–9.
47. Rover MRM, Faraco EB, Vargas-Peláez CM, Colussi CF, Storpirtis S, Farias MR, et al. Acesso a medicamentos de alto preço: desigualdades na organização e resultados entre estados brasileiros. *Ciência & Saúde Coletiva* 2021 Nov;26(11):5499–508.
48. Almeida-Brasil CC, Costa JDO, Aguiar VCFDS, Moreira DP, Moraes EN de, Acurcio FDA, et al. Acesso aos medicamentos para tratamento da doença de Alzheimer fornecidos pelo SUS em Minas Gerais, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública* 2016; 32(7).
49. Loebel AD, Alvir JA, Mayerhoff JM, Geisler DI, Szymanski SR. Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 1992 Sep;149(9):1183–8.
50. Oliveira LCF de, Nascimento MAA do, Lima IMSO. O acesso a medicamentos em sistemas universais de saúde – perspectivas e desafios. *Saúde em Debate* 2019;43(spe5):286–98.
51. Stevens H, Huys I. Innovative Approaches to Increase Access to Medicines in Developing Countries. *Frontiers in Medicine* 2017 Dec;4:218.
52. Wang JY, Pentrakan A, Wong WK. The impact of centralized electronic bidding system on procurement prices for generic medicines: A case study from Thailand. Article in Songklanakarin *Journal of Science and Technology* 2023;44(6):1532–8.
53. Vogler S, Habimana K, Haasis MA. Purchasing medicines for the public sector: Evaluation of the performance of centralised procurement in Portugal. *The International Journal of Health Planning and Management* 2022 Jul;37(4):2007–31.

54. Chebolu-Subramanian V, Sundarraj RP. Essential medicine shortages, procurement process and supplier response: A normative study across Indian states. *Social Science and Medicine* 2021. Jun 1;278.

5. ARTIGO DE RESULTADOS 2

TÍTULO

Impacto orçamentário da inclusão de antipsicóticos atípicos no componente básico da assistência farmacêutica

Budgetary impact analysis of atypical antipsychotics in the basic component of pharmaceutical assistance

AUTORES

Lucas Reis Felício - lucasreiss@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0001-5834-6800>

Cristina Mariano Ruas - crisruas@ufmg.br

<https://orcid.org/0000-0003-0275-8416>

Sarah Nascimento Silva - sarah.nascimento@fiocruz.br

<https://orcid.org/0000-0002-1087-9819>

REVISTA SELECIONADA

Revista de Saúde Pública

Versão impressa ISSN: 0034-8910

Versão on-line ISSN: 1518-8787

<https://rsp.fsp.usp.br/>

Previsão de submissão: junho/2024

Resumo

Antipsicóticos são a escolha primária para o tratamento da esquizofrenia, um transtorno psiquiátrico grave que gera elevados impactos para o indivíduo e para a sociedade. No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) oferta antipsicóticos típicos por meio do componente básico da assistência farmacêutica (CBAF) e atípicos por meio do componente especializado da assistência farmacêutica (CEAF). Antipsicóticos típicos possuem eficácia semelhante aos atípicos, mas estão relacionadas a maiores efeitos adversos e descontinuação. A transferência dos antipsicóticos atípicos para o CBAF poderia gerar ampliação no acesso, considerando as características dos componentes. Este estudo avaliou as consequências financeiras decorrentes da mudança da oferta dos antipsicóticos atípicos para o CBAF utilizando a Análise de Impacto Orçamentário (AIO). A análise foi conduzida com base na diretriz brasileira. A perspectiva adotada foi a do SUS e o horizonte temporal de cinco anos. Utilizando-se o método determinístico, seis possíveis cenários foram construídos com base em dados epidemiológicos e preços praticados em compras públicas de antipsicóticos. Os cenários exploraram a transferência dos antipsicóticos em diferentes arranjos e taxas de difusão. Foi evidenciado que, ao final de cinco anos, a transferência pode gerar tanto uma economia de R\$28,0 milhões, quanto um gasto de R\$656,3 milhões a depender das premissas adotadas. A análise de sensibilidade apontou que o parâmetro prevalência foi o que mais impactou na AIO. Esses dados são fundamentais para os tomadores de decisão, uma vez que a previsibilidade das consequências financeiras advindas da adoção de novas medidas assistenciais possibilita a sustentabilidade do sistema de saúde.

Palavras-chave: Esquizofrenia, Antipsicóticos, Assistência Farmacêutica, Sistema Único de Saúde, Análise de Impacto Orçamentário.

Abstract

Antipsychotics are the primary choice for treating schizophrenia, a severe psychiatric disorder with significant impacts on individuals and society. In Brazil, the Unified Health System (SUS) provides typical antipsychotics through the basic component of

pharmaceutical assistance (CBAF) and atypical antipsychotics through the specialized component of pharmaceutical assistance (CEAF). Typical antipsychotics have similar efficacy to atypical ones but are associated with more adverse effects and higher discontinuation rates. Transferring atypical antipsychotics to the CBAF could enhance access, given the characteristics of the components. This study assessed the financial consequences of shifting the provision of atypical antipsychotics to the CBAF using Budget Impact Analysis (BIA). The analysis was conducted based on Brazilian guidelines, adopting the SUS perspective with a five-year time horizon. Using the deterministic method, six possible scenarios were constructed based on epidemiological data and public procurement prices of antipsychotics. The scenarios explored the transfer of antipsychotics in different arrangements and diffusion rates. It was found that, after five years, the transfer could result in savings of R\$28.0 million or an expenditure of R\$656.3 million, depending on the assumptions made. Sensitivity analysis indicated that the prevalence parameter had the most significant impact on the BIA. These data are crucial for decision-makers, as predicting the financial consequences of adopting new healthcare measures ensures the sustainability of the health system.

Keywords: Schizophrenia, Antipsychotics, Pharmaceutical Services, Unified Health System, Budget Impact Analysis.

1. Introdução

Os transtornos mentais representam uma elevada carga de doença e geram impactos significativos sobre a saúde, com consequências sociais e econômicas em todos os países do mundo¹. Dentre estes, a esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico grave que acomete entre 0,3% e 0,8% da população²⁻⁴, com elevados impactos para o indivíduo e para a sociedade. Menor expectativa de vida⁵ e maiores taxas de desemprego são observadas nos pacientes com esquizofrenia⁶, comparado à população geral. A maior parte dos pacientes necessita de apoio formal ou informal na vida cotidiana e permanece cronicamente doente, com exacerbações e remissões de sintomas da fase ativa⁷.

A farmacoterapia é fundamental para o controle da esquizofrenia e os antipsicóticos são a primeira escolha no tratamento, tanto durante o período agudo quanto crônico⁸.

A escolha do antipsicótico deve ser feita de forma individualizada, considerando a segurança e tolerabilidade do paciente, não sendo possível estabelecer um algoritmo padrão, com exceção da clozapina, indicada para casos de refratariedade⁹. A diversidade de sintomas e o diagnóstico essencialmente clínico^{8,10}, podem ser barreiras importantes para o início do tratamento, assim como as formas de acesso ao tratamento medicamentoso.

No Brasil o acesso ao tratamento da esquizofrenia é garantido por lei e o sistema de saúde oferta assistência terapêutica universal e integral^{11,12,9}. A gestão dos antipsicóticos está organizada em dois componentes distintos da Assistência Farmacêutica (AF), envolvendo diferentes fontes de financiamento e fluxos de acesso. No Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF) concentra-se a gestão dos antipsicóticos típicos, disponíveis nas unidades básicas de saúde, vinculadas à atenção primária. No Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) estão inclusos os antipsicóticos atípicos, os quais necessitam de um processo administrativo com laudos e documentos específicos para pleitear o acesso que pode ser aprovado ou não. Estes medicamentos estão disponíveis em farmácias centralizadas, que atendem regiões dos estados de forma menos capilarizada como na atenção primária¹³⁻¹⁵.

O acesso aos antipsicóticos típicos depende do acesso a uma prescrição, emitida por um profissional médico lotado em unidades básicas de saúde, sendo considerado, por isso, de fácil acesso a população¹⁶. Estes medicamentos, no entanto, tendem a gerar mais sintomas extrapiramidais e discinesia tardia, além de estarem associados a um maior risco de readmissões hospitalares e taxas mais elevadas de descontinuação do tratamento¹⁷⁻¹⁹. Já o uso dos antipsicóticos atípicos por não promoverem tais eventos adversos, podem contribuir para maior tolerabilidade, e conseqüente melhor adesão dos pacientes à terapia^{17,20}.

A transferência dos antipsicóticos atípicos do CEAF para o CBAF pode ampliar o acesso dos pacientes aos medicamentos, embora possa também representar transferências ou aumento da carga financeira e organizacional para outros níveis de gestão. Historicamente o CEAF aloca medicamentos de alto custo e com indicações específicas, com critérios de elegibilidade e monitoramento dos pacientes¹⁵. No entanto, um perfil diferenciado é observado com os antipsicóticos atípicos, medicamentos de uso contínuo e com grande difusão no mercado. Mudanças no fluxo

e componentes de acesso podem gerar consequências financeiras para os gestores e a análise de impacto orçamentário (AIO), se adequadamente realizada, pode prever os recursos financeiros necessários, um dos dados necessários para embasar a tomada de decisão^{21,22}. O objetivo deste estudo foi avaliar as consequências financeiras decorrentes da oferta dos antipsicóticos atípicos no CBAF.

2. Métodos

Desenho do estudo

Utilizou-se como referência as diretrizes metodológicas de AIO do Ministério da Saúde²¹. A análise foi delimitada ao contexto da terapia farmacológica da esquizofrenia no SUS utilizando o método determinístico a partir de dados epidemiológicos de prevalência, que têm permanecido constantes nos últimos anos²³, e valores dos custos dos antipsicóticos praticados nas compras públicas. Os cálculos foram executados em planilhas eletrônicas no Microsoft Excel 2019.

Perspectiva, horizonte temporal e população alvo

Foi adotada a perspectiva do SUS, com horizonte temporal de 5 anos²¹. O método epidemiológico foi utilizado para estimar a população alvo²¹ partir dos dados atualizados da população Brasileira projeções disponibilizadas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)²⁴. A prevalência da doença foi estimada pelo *Global Burden of Disease 2019* para a América do Sul². Foi considerado que 96,47% dos pacientes com diagnóstico de esquizofrenia estão em uso de antipsicóticos e que 71% são dependentes do SUS^{25,26}. A população foi ajustada para o período de 2025 a 2029, considerando as estimativas de crescimento populacional realizadas pelo IBGE²⁴ e proporção de pacientes dependentes do SUS²⁴ (Tabela 12).

Tabela 7 - Estimativa da população alvo para AIO da transferência de antipsicóticos atípicos do CEAF para o CBAF, 2025-2029

		Percentual	População (n)				
			2025	2026	2027	2028	2029
População brasileira		100,00%	219.029.093	220.316.530	221.545.234	222.713.669	223.821.305
População esquizofrenia	com	0,3134%	686.437	690.472	694.323	697.985	701.456
Pacientes esquizofrenia dependentes SUS	com do	71,00%	487.370	490.235	492.969	495.569	498.034
Pacientes esquizofrenia SUS em uso de antipsicóticos	com no uso de	96,47%	470.166	472.930	475.567	478.076	480.453

Fonte: IBGE (2023); GBD 2019 MENTAL DISORDERS COLLABORATORS (2022); IBGE, MINISTÉRIO DA SAÚDE (2019) e RODRIGUES (2016).

Cenário referência

O cenário de referência retrata o uso de antipsicóticos no Brasil em 2025, considerando dados da literatura para estimar o uso dos antipsicóticos típicos (73,2%; IC95% 69,3%-77,2%) e atípicos (26,8%; IC95% 22,8%-30,7%)¹⁹. A projeção adotada foi similar a um estudo realizado entre 2010 e 2013, que apontou a proporção de 76,5% de usuários de antipsicóticos típicos e 23,5% atípicos²⁵. Para a determinação da proporção de uso dos antipsicóticos típicos haloperidol e clorpromazina, foram utilizados dados da literatura¹⁹. Para os antipsicóticos atípicos, utilizou-se como fonte dados de mundo real divulgados pela Sala Aberta de Inteligência em Saúde (SABEIS), base que agrega dados de dispensação do país. O ano base foi 2022 e foi utilizado o filtro de diretriz “esquizofrenia” (Tabela 8)²⁷.

Cenários alternativos

Seis cenários alternativos foram elaborados considerando a transferência de antipsicóticos atípicos para o CBAF em diferentes arranjos. O aumento da difusão dos antipsicóticos atípicos foi proposta considerando que usuários de haloperidol, principal medicamento prescrito, passariam a utilizar antipsicóticos atípicos devido a sua melhor tolerabilidade, menores taxas de descontinuação e melhores resultados na remissão de sintomas negativos^{17,28,29}. A difusão no primeiro ano foi estimada em 10% para os cenários conservadores e 20% para os cenários agressivos, uma vez que são medicamentos amplamente conhecidos pelos prescritores. Nesta análise o haloperidol permanece sendo o antipsicótico mais utilizado em cinco dos cenários, dado o histórico de uso dos usuários e os resultados já consolidados na prática clínica^{30,31}.

O cenário 1 foi elaborado considerando a transferência da risperidona e olanzapina para o CBAF, por se tratarem dos antipsicóticos atípicos com menor custo anual de tratamento (Tabela 9). No primeiro ano, em um cenário conservador, 10% dos usuários de haloperidol migraram para risperidona e olanzapina. O market share proposto para esses medicamentos ao final de 5 anos foi de 20% para risperidona e 24% para olanzapina, simulado com base na média de estudos realizados em outros países³²⁻³⁵. O cenário 2 assumiu as mesmas premissas, contudo considerou uma

difusão agressiva, com 20% dos usuários migrando para olanzapina e risperidona no primeiro ano, com incrementos de 2% ao ano. O cenário 3 foi elaborado considerando a migração de todos os antipsicóticos atípicos para o CBAF, com o market share ao final de cinco anos sendo calculado com base em valores médios de estudos realizados em outros países³²⁻³⁵. O cenário 4 consiste na migração apenas da risperidona com uma taxa de difusão agressiva, em que 20% dos pacientes deixariam de utilizar haloperidol no primeiro ano, com incrementos de 2% nos anos seguintes, justificado por este ser o antipsicótico atípico com menor custo anual de tratamento.

Com o objetivo de propor cenários que podem aumentar o consumo dos antipsicóticos atípicos foram propostos os cenários 5 e 6³⁶⁻³⁸. O cenário 5 considera um de prevalência de esquizofrenia mais elevado (0,82%)³⁹ e não mais uma prevalência média a fim de simular ajustes das taxas proporcionado pelo acesso facilitado ao diagnóstico e tratamento da doença na atenção básica. Neste cenário foi proposta uma taxa de difusão agressiva, com 20% dos pacientes migrando de haloperidol para risperidona e olanzapina no primeiro ano e incrementos de 2% nos anos seguintes. O cenário 6 agrega a população em uso de risperidona para transtorno afetivo bipolar (TAB) a fim de simular o baixo controle do CBAF na restrição de dispensação com base em diagnósticos. Assim foi agregada à população desse cenário o número de pacientes que fazem uso de risperidona para TAB conforme dado extraídos da SABEIS (17.430 pacientes), ano base 2022²⁷. Foi adotada a taxa de difusão agressiva, com 20% dos pacientes deixando de utilizar haloperidol no primeiro ano e incrementos de 2% nos anos seguintes.²⁷. As características dos cenários estão descritas na Tabela 8.

Tabela 8- Características dos cenários e *Market Share* utilizados no modelo de AIO da inclusão de antipsicóticos atípicos no CBAF

Cenários							
Base		Alternativos*					
Antipsicótico		1	2	3	4	5	6
Haloperidol	66,98%	38,08%	30,98%	19,78%	38,98%	30,98%	38,98%
Clorpromazina	6,22%	6,22%	6,22%	1,22%	6,22%	6,22%	6,22%
Clozapina	2,61%	2,61%	2,61%	14,00%	2,61%	2,61%	2,61%
Olanzapina	9,88%	24,00%	27,88%	24,00%	9,88%	27,88%	9,88%
Risperidona	5,22%	20,00%	23,22%	20,00%	33,22%	23,22%	33,22%
Quetiapina	8,41%	8,41%	8,41%	17,00%	8,41%	8,41%	8,41%

Ziprasidona	0,68%	0,68%	0,68%	4,00%	0,68%	0,68%	0,68%
Total	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

**Market share* ao final de 5 anos. Fonte: Elaboração própria.

Custos

A estimativa dos custos utilizou os valores de aquisições públicas dos medicamentos antipsicótico obtidos no Banco de Preços em Saúde⁴⁰. Foram consideradas as médias ponderadas das compras administrativas realizadas durante o ano de 2022, excluindo valores de ordens judiciais e aqueles muito diversos caracterizando erros.

O custo do tratamento por paciente considerou as doses de manutenção recomendadas pelo PCDT do Ministério da Saúde⁹. Alguns medicamentos apresentam recomendação de faixas de dose de manutenção e, nesses casos, foram definidas doses fixas com base na literatura^{9,33,41–43}. Foram considerados os custos das apresentações com maior volume de compras para realização do cálculo do custo anual do medicamento (Tabela 9).

Tabela 9 - Apresentações, doses e custos utilizados no modelo de AIO da inclusão de antipsicóticos atípicos no CBAF

Medicamento	Dose de manutenção (mg/dia)	Dose média diária (mg) e fonte	Custo anual (R\$)
Clorpromazina 100mg	400 a 800	525 (Samara et al. 2014)	411,42
Clozapina 100mg	300 a 800	567 (Leucht et al. 2020)	1.966,07
Haloperidol 5mg	10	10 (Brasil, 2013)	113,29
Olanzapina 10mg	5 a 20	12 (Marston et al. 2014)	254,04
Quetiapina 200mg	300 a 600	543 (Lieberman et al.2005)	1.496,37
Risperidona 2mg	3 a 6	4 (Marston et al. 2014)	64,17
Ziprasidona 80mg	80	80(Brasil, 2013)	3.338,39

Fontes: BPS (2023), Brasil (2013), Leucht et al (2020), Lieberman et al (2005), Marston et al (2014) e Samara et al (2014).

Em função do horizonte temporal relativamente curto adotado nesta análise, bem como o fato de os valores utilizados corresponderem a valores recentes e atualizados, não foram utilizados ajustes econômicos, conforme recomendações da diretriz adotada⁴⁴.

Análise de sensibilidade

Uma análise de sensibilidade univariada foi realizada no cenário de referência utilizando os valores mínimo e máximo para prevalência, percentual de pacientes dependentes do SUS, custos de aquisição dos antipsicóticos atípicos e diferentes taxas de difusão para os medicamentos risperidona e olanzapina. Para prevalência foi utilizado o menor valor encontrado na literatura (0,28%)²³ e um cenário de alta prevalência (1,00%)⁴⁵. Para dependência do SUS foi adotado como mínimo 54,7%, que corresponde à proporção de pacientes que têm acesso gratuito aos psicofarmacológicos pelo SUS⁴⁶ e como máximo um cenário de alta dependência do SUS, com 90% dos pacientes dependentes. Para os custos dos medicamentos foram utilizados valores mínimos e máximos praticados em compras públicas⁴⁰. Para taxa de difusão da risperidona foram utilizados 5% e 33% e para olanzapina 9% e 28% ao final de cinco anos. A taxa de difusão desses medicamentos foi explorada por se tratarem os antipsicóticos atípicos com menor custo de tratamento anual.

3. Resultados

O custo total referente à aquisição de antipsicóticos no cenário de referência foi de R\$783 milhões (Tabela 10).

Tabela 10 - Estimativa de custo anual e total do tratamento da esquizofrenia no cenário referência em uma AIO

Antipsicótico	Custo anual (R\$)					Custo total (R\$)
	2025	2026	2027	2028	2029	
Haloperidol	35.678.874,37	35.888.592,18	36.088.742,65	36.279.075,57	36.459.504,59	180.394.789,36
Clorpromazina	12.031.673,03	12.102.394,32	12.169.889,31	12.234.073,60	12.294.918,10	60.832.948,36
Clozapina	24.126.340,90	24.268.153,77	24.403.497,12	24.532.201,77	24.654.209,32	121.984.402,89
Olanzapina	11.800.773,45	11.870.137,53	11.936.337,22	11.999.289,75	12.058.966,58	59.665.504,53
Risperidona	1.574.829,94	1.584.086,67	1.592.921,12	1.601.322,22	1.609.286,18	7.962.446,13
Quetiapina	59.168.023,99	59.515.809,31	59.847.728,64	60.163.367,02	60.462.581,31	299.157.510,28
Ziprasidona	10.673.298,20	10.736.035,07	10.795.909,88	10.852.847,77	10.906.822,93	53.964.913,85
Total	155.053.813,89	155.965.208,87	156.835.025,93	157.662.177,70	158.446.289,00	783.962.515,39

Fonte: Elaboração própria

A alteração dos antipsicóticos típicos para o CBAF tem como resultado um incremento de custo na maioria dos cenários, ou seja, um impacto econômico positivo. No entanto, em dois cenários, com a proposta de migração apenas da risperidona e a simulação de alta prevalência da doença, um impacto econômico negativo é observado gerando uma economia de recursos. Considerando-se o número estimado de casos da doença em um horizonte temporal de 5 anos, o gasto incremental para a oferta de

antipsicóticos atípicos no CBAF no período variou na economia de R\$ 28 milhões ao incremento de R\$656 milhões nos diversos cenários propostos (Tabela 11).

Tabela 11 - Análise de impacto orçamentário da inclusão de antipsicóticos atípicos no CBAF em cenários em diferentes cenários

		Impacto orçamentário (R\$)						Impacto incremental
		2025	2026	2027	2028	2029	Total	
Cenário	Base	155.053.813,89	155.965.208,87	156.835.025,93	157.662.177,70	158.446.289,00	783.962.515,39	-
	1	157.207.527,80	158.998.131,48	160.756.245,18	162.480.055,31	164.505.661,57	803.947.621,35	19.985.105,95
	2	159.361.241,72	161.164.504,77	162.934.700,32	164.669.999,68	166.369.297,72	814.499.744,22	30.537.228,82
	3	209.518.807,98	248.439.845,11	287.725.087,69	327.342.135,80	367.259.189,17	1.440.285.065,74	656.322.550,35
	4	150.434.054,63	150.853.603,62	151.227.630,32	151.555.461,13	151.837.117,85	755.907.867,55	-28.054.647,84
	5*	416.963.044,71	421.681.218,60	426.312.872,58	430.853.221,88	435.299.375,03	2.131.109.732,79	79.899.577,64
	6	151.574.354,17	152.000.605,76	152.381.029,29	152.714.943,14	153.002.366,39	761.673.298,76	-22.289.216,63

*O cenário 5 considera prevalência mais elevada (0,82%) e um cenário base com custo total de R\$2.051.210.155,15. Fonte: Elaboração própria.

Os cenários 1 e 2, que consideram a migração de risperidona e olanzapina com difusões conservadoras e agressivas geraram um impacto orçamentário incremental de R\$19,9 milhões e R\$30,5 milhões. O cenário 3 que considera a migração de todos os antipsicóticos atípicos foi o cenário com o impacto mais elevado e discrepante dos demais, com valor incremental de R\$656,3 milhões e, portanto, mais complexo para execução. O cenário 5, que considera um dado de prevalência de esquizofrenia mais elevado, gerou um impacto orçamentário incremental de R\$79,9 milhões. No entanto, no cenário 4 que considera a migração da risperidona com uma taxa de difusão agressiva e no cenário 6, que considera a migração da risperidona com taxa de difusão agressiva acrescido do número de pacientes que fazem uso do medicamento para tratamento de transtorno afetivo bipolar, há uma economia de R\$28,0 e R\$22,3 milhões respectivamente.

Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade apontou que o parâmetro prevalência foi o que mais impactou na AIO, seguido pelo custo unitário da Clozapina e dependência do SUS (Tabela 12).

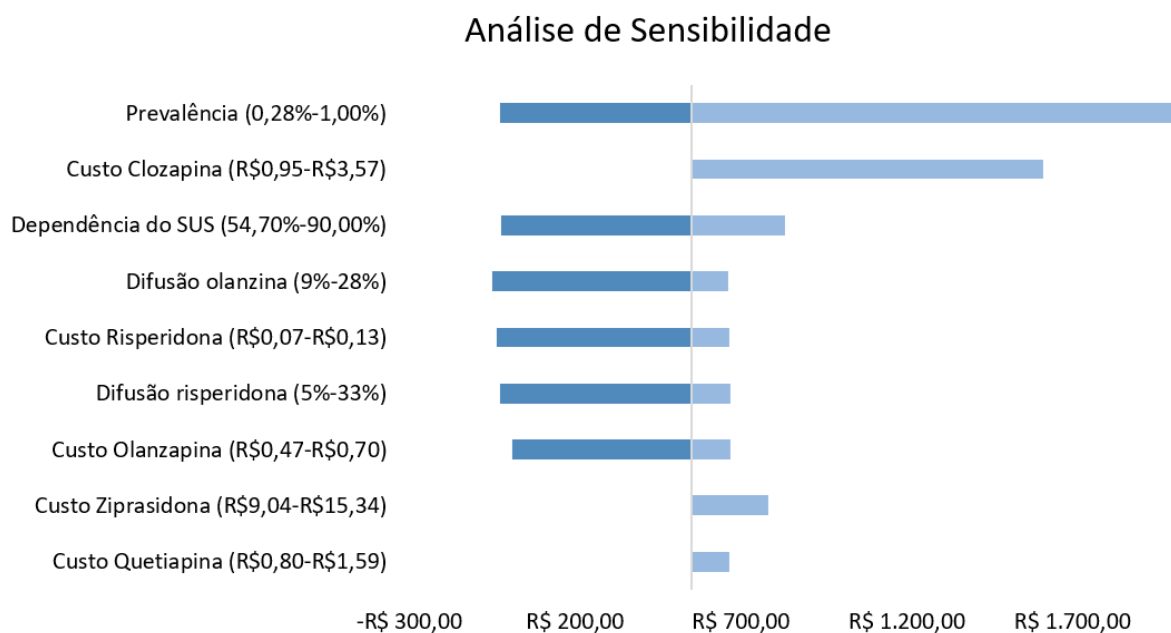
Tabela 12 - Análises de sensibilidade do modelo de AIO da inclusão de antipsicóticos atípicos no CBAF

Parâmetros	Mínimo	Máximo	Valor Mínimo	Valor Máximo
Prevalência	0,28%	1,00%	-R\$ 25.064.777,91	R\$ 2.094.200.862,62
Custo Clozapina	R\$ 0,95	R\$ 3,57	R\$ 656.322.550,35	R\$ 1.611.657.611,60
Dependência do SUS	54,70%	90,00%	-R\$ 21.613.932,92	R\$ 831.958.162,41
Custo Ziprasidona	R\$ 9,04	R\$ 15,34	R\$ 654.177.735,20	R\$ 781.292.837,76
Custo Olanzapina	R\$ 0,47	R\$ 0,70	R\$ 9.393.082,25	R\$ 668.994.042,38
Custo Quetiapina	R\$ 0,80	R\$ 1,59	R\$ 579.189.486,98	R\$ 665.013.599,74
Custo Risperidona	R\$ 0,07	R\$ 0,13	-R\$ 35.516.433,82	R\$ 664.214.037,73
Difusão da risperidona	5%	30%	-R\$ 27.848.529,24	R\$ 669.194.619,34
Difusão da olanzapina	9%	28%	-R\$ 50.550.110,34	R\$ 668.994.042,38

Fonte: Elaboração própria

De uma maneira geral, os custos unitários dos antipsicóticos, com exceção da clozapina, foram os parâmetros que menos influenciaram na AIO (Figura 4).

Figura 4 - Análises de sensibilidade do modelo de AIO da inclusão de antipsicóticos atípicos no CBAF em milhões de reais



Fonte: Elaboração própria

4. Discussão

A AIO realizada estimou as consequências financeiras de uma possível transferência de antipsicóticos atípicos para o CBAF, no contexto da esquizofrenia. Os diferentes cenários evidenciam que essa mudança pode gerar tanto uma economia, quanto um

significativo impacto financeiro, a depender das premissas adotadas. A inclusão apenas da risperidona no CBAF gerou um impacto orçamentário incremental negativo, em ambos cenários explorados. Já a ampliação do acesso a todos os antipsicóticos atípicos por meio da inserção no CBAF pode gerar um impacto orçamentário de mais de R\$650 milhões em 5 anos. Esses dados sobre previsibilidade das consequências financeiras advindas da adoção de novas medidas são fundamentais para análise dos gestores, orientando decisões que possam ampliar o acesso mantendo a sustentabilidade do sistema de saúde.

Os cenários 4 e 6 se mostraram econômicos, na perspectiva do SUS, e ambos consideram a transferência somente da risperidona para o CBAF no contexto da esquizofrenia. A comparação dos preços praticados para a risperidona evidencia a redução no custo do tratamento, dado que o preço do tratamento com risperidona é quase metade do valor do tratamento com haloperidol. A risperidona teve a sua aprovação pelo Federal Drug Administration (FDA) em 1993 e foi incorporada ao SUS em 1996, durante um período de ampliação da lista dos medicamentos então chamados de excepcionais^{47,48}. O medicamento estava sob proteção de patente até 2007, o que resultava em um preço mais elevado no mercado⁴⁹. Contudo, após essa data, novas apresentações passaram a ser comercializadas no mercado brasileiro, o que possivelmente gerou uma redução nos preços praticados^{49,50}. Atualmente, existem 16 fabricantes no país e o medicamento se tornou a opção de menor custo de tratamento, dentre os antipsicóticos disponíveis no SUS^{40,51}.

Após a sua aprovação inicial para esquizofrenia, a risperidona passou a ser aprovada e prescrita para outros transtornos, como o transtorno afetivo bipolar⁴⁸. Considerando isso, essa variação na população elegível foi explorada no cenário 6, levando em conta que na atenção primária poucos são os mecanismos de restrição de acesso e, após a sua transferência, pacientes que não possuem diagnóstico de esquizofrenia, mas com a indicação uso da risperidona por outras condições clínicas, provavelmente passariam a receber o medicamento pela mesmo fluxo. Ainda assim, o cenário 6 se mostrou econômico. Cabe ressaltar que há outras indicações para o uso da risperidona ainda não aprovadas no SUS, mas em ampla utilização pela população, como no transtorno do espectro autista^{52,53}. O acesso a risperidona para essa população é restrita para pacientes com problemas graves de comportamento de agressão ou autogressão e com baixa resposta ou adesão às intervenções não

medicamentosas⁵⁴. O impacto orçamentário da incorporação da risperidona para o autismo pode chegar a 573 milhões, considerando também os gastos com efeitos adversos dessa população, conforme a estimativa de uma AIO realizada em 2023⁵⁵. Assim, uma alternativa para contornar uma possível exacerbação nas prescrições da risperidona na atenção primária, após a sua transferência para o CBAF, seria a implementação de protocolos básicos de dispensação baseados em diagnóstico, pelos gestores municipais. Isso ampliaria a possibilidade de acesso ao medicamento no contexto da esquizofrenia e mitigaria os impactos financeiros.

Em uma segunda proposta, a migração dos dois antipsicóticos atípicos mais baratos, risperidona e olanzapina, apresentam um impacto orçamentário incremental de R\$19,9 e R\$30,5 milhões em um cenário conservador e agressivo respectivamente, valores considerados baixos⁵⁶, uma vez que a utilização de risperidona e olanzapina já foi apontada como a estratégia mais custo-efetiva para o tratamento da esquizofrenia no SUS⁵⁷. Quando as variações de prevalência do transtorno apontadas pela literatura são estimadas no cenário 5, o valor do impacto incremental aumenta para 79 milhões, 4 vezes o valor do cenário conservador. Importa ressaltar que, apesar de algumas análises indicarem esta combinação como custo-efetiva, o aumento nos gastos em saúde gerado por essas estratégias de transferência, em um ambiente de recursos limitados, pode comprometer os orçamentos municipais que são considerados insuficientes por vários gestores para a manutenção do elenco do CBAF⁵⁸. De acordo com a análise de sensibilidade, a depender do preço de aquisição da risperidona e da olanzapina, é possível obter uma economia de recursos nos cenários projetados, situação que não ocorre para os demais medicamentos. Assim a pactuação de propostas, ou mesmo estratégias de produção nacional que possam reduzir o valor destes medicamentos, constitui uma proposta a ser discutida em um possível processo de migração da oferta destes medicamentos no CBAF. Nesse sentido, é importante que sejam avaliados pelos tomadores de decisão a possibilidade de maior investimento per capita por meio de incrementos de financiamento pelos estados e união, a serem pleiteados e pactuados nas devidas instâncias decisórias do SUS.

A terceira proposta de cenário, que estima a ampla migração dos antipsicóticos atípicos para o CBAF, implica em um impacto muito alto⁵⁶. Embora os cinco antipsicóticos atípicos atualmente disponíveis no CEAF já estejam incorporados ao

SUS há mais de 20 anos⁴⁷, e já tenha ocorrido o fim do período das patentes e a inserção de genéricos referentes a estes medicamentos, os preços praticados atualmente e, conseqüentemente o impacto orçamentário, tornam a migração impraticável. Uma mudança dessa magnitude poderia prejudicar o acesso a outros medicamentos do CBAF, uma vez que o recurso utilizado para aquisição de todo o elenco do componente é o mesmo^{14,59}. O cenário proposto, embora possa ocorrer, vai contra a alguns princípios para a sustentabilidade do sistema¹⁵. A diversidade de opções terapêuticas é importante para indicação mais adequada a cada paciente, mas sabe-se que a maioria dos pacientes pode se beneficiar dos antipsicóticos típicos já disponibilizados em amplo acesso na atenção básica. O haloperidol, apesar dos seus efeitos adversos marcantes, pode apresentar vantagens na redução da agressividade na psicose quando associado à prometazina, efeito consistente na literatura e prática clínica⁶⁰. Além disso, o medicamento é utilizado clinicamente na apresentação injetável de ação prolongada desde a década de 1960, representando uma alternativa para facilitar a adesão e de utilidade em situações de emergência e hospitalização⁶¹.

A falta de dados disponíveis pode ser uma das barreiras importantes para a realização de estudos farmacoeconômicos com maior acurácia⁶². Taxa de difusão e *market share* embora sejam dados estratégicos para o mercado, ainda são fatores pouco definidos na literatura científica e uma grande fonte de incertezas para o modelo deste estudo. Sendo assim, foi necessário a adoção de premissas e estimativas de *market share* (atual e projeções) encontradas em outros países como uma alternativa para a obtenção dessas informações²¹. A realização de uma AIO baseada em dados teóricos pode resultar em uma estimativa populacional e de custo diferentes em comparação com a utilização de dados reais. Desse modo, é importante a compreensão de possíveis divergências para a tomada de decisão⁵⁵. Isso demonstra que estudos populacionais amplos, robustos e com qualidade metodológica são necessários no Brasil para subsidiar esses tipos de análises⁵⁵.

Outro aspecto decisório nesta análise é a prevalência da esquizofrenia, parâmetro com maior influência na análise de sensibilidade. Estudos evidenciam que diferentes desenhos de pesquisa, regiões geográficas, método diagnóstico, local de moradia e seleção da amostra podem influenciar nos dados de prevalência e tais diferenças contribuíram para que esse fosse o parâmetro de maior incerteza^{3,39,63}. Ademais, existem diferenças importantes ao se comparar os dados em relação à população

dependente do SUS e os dados de disponibilidade e de acesso a medicamentos. Tais dados, além de divergentes, podem ainda oscilar de acordo com classe social dos usuários e classe farmacológica^{16,26,64}. Sendo assim, a dependência do SUS também foi um fator explorado na análise de sensibilidade, o que resultou em grande influência no modelo. A perda do poder de compras das famílias é um fator que eleva a sua dependência do SUS em relação ao acesso aos medicamentos, uma vez que o acesso é maior entre classes sociais mais pobres⁴⁶. Durante a pandemia de COVID-19, observou-se a ocorrência de impactos negativos na economia, desemprego em uma extensa camada da população e agravamento de uma crise econômica já existente⁶⁵. Desse modo, a possibilidade de movimentos que alteram o número de dependentes do SUS nos últimos anos devem ser claramente compreendidos pelos gestores para a tomada de decisão.

Por fim a migração envolve a troca de responsabilidades, tanto financeiras quanto de gestão dos serviços. Assim, o seu sucesso perpassa pela capacidade de execução dos gestores municipais a partir de um financiamento tripartite¹⁴. O CBAF apresenta importantes desafios que necessitam ser superados e que podem impactar na viabilidade de ampliação do seu elenco. Investimentos municipais inferiores ao determinado nas legislações, repasses insuficientes e estruturas administrativas inadequadas para realização de compras são questões importantes que devem ser consideradas em uma possível ampliação^{58,67,68}.

A AIO possui limitações relacionadas à sua metodologia como a não disponibilidade de dados, risco de superestimar populações a partir de dados epidemiológicos, restrita capacidade de simular movimentos complexos de mercado ao longo do tempo ou de modelar algumas dinâmicas de doenças^{21,69}. Os resultados obtidos por meio do modelo deste estudo dependem da adoção de premissas importantes em relação à população elegível, preços e taxas de difusão e, portanto, demandam uma interpretação cuidadosa⁷⁰. Embora a proporção de usuários de antipsicóticos no cenário referência tenha sido extraída de estudos nacionais, esses valores podem variar considerando diferentes localidades e as dimensões do SUS. Nesta análise, a migração de pacientes em uso de haloperidol para os antipsicóticos atípicos utilizou projeções teóricas, considerando aspectos de tolerabilidade e adesão à terapia baseados em estudos realizados em outros países. Assim embora estas estimativas de *marketshare* e difusão advenham de alguns sistemas universais, podem haver

muitas divergências em relação ao SUS. O modelo foi construído utilizando-se de dados epidemiológicos combinados à dados de mundo real²⁷. Embora os dados de mundo real proporcionem análises mais assertivas, os dados epidemiológicos associados podem também limitar a aplicabilidade dos resultados, uma vez que tais estatísticas não consideram possíveis gargalos assistenciais ou pacientes que não estão cientes do seu diagnóstico. Os valores considerados nesta AIO são apenas relacionados ao preço de aquisição dos medicamentos e não incluem custos outros serviços essenciais como infraestrutura, logística e recursos humanos, ações de planejamento e treinamento para dimensionar alterações de fluxos na AF. Mesmo assim, destaca-se que esta análise é a primeira a dimensionar os impactos financeiros de uma mudança de medicamentos entre componentes da AF, modelo que pode ser aplicado para esquizofrenia e outras condições de saúde que ainda concentram medicamentos de uso contínuo no componente especializado, que por vezes apresenta limitadores de acesso.

5. Conclusão

A ampliação do acesso aos antipsicóticos atípicos, por meio de uma transferência para o CBAF, requer uma análise cautelosa pelos gestores de saúde e os tomadores de decisão. Os cenários explorados na AIO demonstram que essa transferência, no contexto da esquizofrenia, pode resultar tanto em economia quanto em aumento de gastos. Para que isso seja sustentável é necessário também considerar que uma mudança de componente implica em alterações no modelo de financiamento do medicamento, demandando uma ampla discussão nas instâncias colegiadas do SUS. Nesse sentido, ressalta-se que além das análises de AIO a transferência deve considerar também vários aspectos que envolvem particularidades clínicas e assistenciais, além da ampla discussão para um novo arranjo de fluxos de aquisições e processos da AF. Os achados deste estudo podem contribuir para a ampliação do acesso aos antipsicóticos atípicos, apoiada em dados da AIO, com potencial de serem utilizados para outros medicamentos do CEAF com contexto semelhante.

Referências

1. Organização Pan-Americana da Saúde. Transtornos Mentais - OPAS/OMS [Internet]. Transtornos mentais. [cited 2024 May 10]. Available from: <https://www.paho.org/pt/topicos/transtornos-mentais>
2. GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry*. 2022 Feb 1;9(2):137–50.
3. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: A Concise Overview of Incidence, Prevalence, and Mortality. *Epidemiol Rev* [Internet]. 2008 May;30(1):67–76. Available from: <https://academic.oup.com/epirev/article-lookup/doi/10.1093/epirev/mxn001>
4. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A Systematic Review of the Prevalence of Schizophrenia. Hyman SE, editor. *PLoS Med* [Internet]. 2005 May;2(5):e141. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.0020141>
5. Weye N, Momen NC, Christensen MK, Iburg KM, Dalsgaard S, Laursen TM, et al. Association of Specific Mental Disorders With Premature Mortality in the Danish Population Using Alternative Measurement Methods. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2020 Jun;3(6):e206646. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.6646>
6. Bouwmans C, De Sonnevile C, Mulder C, Hakkaart-van Roijen L. Employment and the associated impact on quality of life in people diagnosed with schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat* [Internet]. 2015 Aug;2125. Available from: <http://www.dovepress.com/employment-and-the-associated-impact-on-quality-of-life-in-people-diag-peer-reviewed-article-NDT>
7. Stępnicki P, Kondej M, Kaczor AA. Current Concepts and Treatments of Schizophrenia. *Molecules* [Internet]. 2018 Aug;23(8):2087. Available from: <http://www.mdpi.com/1420-3049/23/8/2087>
8. Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *The Lancet* [Internet]. 2016 Jul;388(10039):86–97. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673615011216>

9. Brasil. PORTARIA Nº 364, DE 9 DE ABRIL DE 2013. Protocolos Clínicos e diretrizes terapêuticas – Esquizofrenia. [Internet]. Brasil; 2013. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0364_09_04_2013.html
10. APA. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais [recurso eletrônico] : DSM-5. 5th ed. American Psychiatric Association; 2014.
11. BRASIL. LEI Nº 12.401, DE 28 DE ABRIL DE 2011. [Internet]. Apr 28, 2011. Available from: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2011/lei/l12401.htm
12. BRASIL. LEI Nº 10.216, DE 6 DE ABRIL DE 2001. [Internet]. Apr 6, 2001. Available from: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/leis_2001/l10216.htm
13. Brasil. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais 2022 [Internet]. 1st ed. Brasília. DF.: Ministério da Saúde; 2022. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/assistencia->
14. Brasil. PORTARIA Nº 1.555, DE 30 DE JULHO DE 2013. Dispõe sobre as normas de financiamento e de execução do Componente Básico da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). [Internet]. 2013. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt1555_30_07_2013.html
15. Brasil. PORTARIA Nº 1.554, DE 30 DE JULHO DE 2013. Dispõe sobre as regras de financiamento e execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). [Internet]. Brasília, DF.; 2013. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt1554_30_07_2013.html
16. Álvares J, Guerra Junior AA, Araújo VE De, Almeida AM, Dias CZ, Ascef BDO, et al. Access to medicines by patients of the primary health care in the Brazilian Unified Health System. Rev Saude Publica [Internet]. 2017 Sep;51:20s. Available from: <https://www.revistas.usp.br/rsp/article/view/139773>
17. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, 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. The Lancet. 2019 Sep 14;394(10202):939–51.

18. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Örey D, Richter F, et al. Comparative Efficacy and Tolerability of 15 Antipsychotic Drugs in Schizophrenia: A Multiple-Treatments Meta-Analysis. Vol. XII. 2014.
19. Portela R, Wainberg ML, Castel S, De Oliveira HN, Ruas CM. Risk factors associated with readmissions of patients with severe mental disorders under treatment with antipsychotics. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2022 Dec;22(1):189. Available from: <https://bmcpsychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12888-022-03794-6>
20. Wang C, Shi W, Huang C, Zhu J, Huang W, Chen G. The efficacy, acceptability, and safety of five atypical antipsychotics in patients with first-episode drug-naïve schizophrenia: A randomized comparative trial. *Ann Gen Psychiatry*. 2017 Dec 22;16(1).
21. Brasil. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2012. Available from: www.saude.gov.br
22. Silva MT, Silva EN Da, Pereira MG, Silva MT, Silva EN Da, Pereira MG. Análise de impacto orçamentário. *Epidemiologia e Serviços de Saúde* [Internet]. 2017 Mar;26(2):421–4. Available from: http://revista.iec.gov.br/template_doi_ess.php?doi=10.5123/S1679-49742017000200421&scielo=S2237-96222017000200421
23. 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. *Schizophr Bull* [Internet]. 2018 Oct;44(6):1195–203. Available from: <https://academic.oup.com/schizophreniabulletin/article/44/6/1195/4995547>
24. IBGE. Projeções da população [Internet]. 2020 [cited 2023 Oct 26]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html>
25. Rodrigues L, Santo A, Department of Social Pharmacy College of Pharmacy Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Guerra Júnior A, Department of Social Pharmacy College of Pharmacy Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Alemão M, et al. Hospitalization of schizophrenic patients in the public health system

- of Minas Gerais, Brazil. *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde* [Internet]. 2016 Dec;8(3):197–203. Available from: <http://www.jbes.com.br/images/v8n3/197.pdf>
26. Ministério da Saúde. 71% dos brasileiros têm os serviços públicos de saúde como referência [Internet]. 2015 [cited 2024 May 10]. Available from: <https://bvsms.saude.gov.br/71-dos-brasileiros-tem-os-servicos-publicos-de-saude-como-referencia/>
 27. Ferré F. SABEIS - Sala Aberta de Inteligência em Saúde [Internet]. Sala Aberta de Inteligência em Saúde. 2024 [cited 2024 May 7]. Available from: <https://sabeis-ats.shinyapps.io/painel/>
 28. Galderisi S, Kaiser S, Bitter I, Nordentoft M, Mucci A, Sabé M, et al. EPA guidance on treatment of negative symptoms in schizophrenia. *European Psychiatry*. 2021;64(1).
 29. King DJ. Drug treatment of the negative symptoms of schizophrenia. Vol. 8, *European Neuropsychopharmacology*. 1998.
 30. Alsabhan JF, Almalag HM, Aljafali L, Alnughamish H, Almutlaq G. Prescribing pattern of antipsychotics for patients with schizophrenia using the total daily dose online tool. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2023 Dec;31(12):101837.
 31. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *The Lancet*. 2008 Mar;371(9618):1085–97.
 32. Vadieli N, El-Ali J, Delaune J, Wild C, Liu YS. Patterns and predictors of oral antipsychotic prescribing in adult patients with schizophrenia. *Exploratory Research in Clinical and Social Pharmacy* [Internet]. 2022 Jun;6:100148. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2667276622000476>
 33. Marston L, Nazareth I, Petersen I, Walters K, Osborn DPJ. Prescribing of antipsychotics in UK primary care: a cohort study. *BMJ Open* [Internet]. 2014 Dec;4(12):e006135. Available from: <https://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2014-006135>
 34. Gaviria AM, Franco JG, Aguado V, Rico G, Labad J, De Pablo J, et al. A Non-Interventional Naturalistic Study of the Prescription Patterns of Antipsychotics in

- Patients with Schizophrenia from the Spanish Province of Tarragona. McKenna PJ, editor. PLoS One [Internet]. 2015 Oct;10(10):e0139403. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0139403>
35. Yazici E, S. Cilli A, Yazici AB, Baysan H, Ince M, Bosgelmez S, et al. Antipsychotic Use Pattern in Schizophrenia Outpatients: Correlates of Polypharmacy. *Clinical Practice & Epidemiology in Mental Health*. 2017 Aug 18;13(1):92–103.
 36. BRASIL. PORTARIA CONJUNTA Nº 7, DE 12 DE ABRIL DE 2022. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Comportamento Agressivo no Transtorno do Espectro do Autismo. [Internet]. 2022. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos->
 37. BRASIL. PORTARIA CONJUNTA Nº 13, DE 28 DE NOVEMBRO DE 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer. [Internet]. 2017. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2017/poc0013_08_12_2017.html
 38. BRASIL. PORTARIA nº 315, DE 30 DE MARÇO DE 2016. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Transtorno Afetivo Bipolar do tipo I. [Internet]. 2016 [cited 2024 May 7]. Available from: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2016/pcdt_transtornoafetivobipolar_tipoi.pdf
 39. Moreno-Küstner B, Martín C, Pastor L. Prevalence of psychotic disorders and its association with methodological issues. A systematic review and meta-analyses. McKenna PJ, editor. PLoS One [Internet]. 2018 Apr;13(4):e0195687. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0195687>
 40. Brasil. Banco de Preços em Saúde. [Internet]. BPS - Banco de Preços em Saúde. Ministério da Saúde. 2024 [cited 2023 Nov 30]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/acesso-a-informacao/banco-de-precos>
 41. Samara MT, Cao H, Helfer B, Davis JM, Leucht S. Chlorpromazine versus every other antipsychotic for schizophrenia: A systematic review and meta-analysis challenging the dogma of equal efficacy of antipsychotic drugs. *European Neuropsychopharmacology*. 2014;24(7):1046–55.
 42. Leucht S, Crippa A, Sifakis S, Patel MX, Orsini N, Davis JM. Dose-Response Meta-Analysis of Antipsychotic Drugs for Acute Schizophrenia. *American Journal of*

- Psychiatry [Internet]. 2020 Apr;177(4):342–53. Available from: <http://ajp.psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.2019.19010034>
43. Lieberman JA, Rosenheck RA, Davis SM, Hsiao JK. Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005;
 44. Ferreira-Da-Silva AL, Ribeiro RA, Santos VCC, Elias FTS, d'Oliveira ALP, Polanczyk CA. Diretriz para análises de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no Brasil. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2012 Jul;28(7):1223–38. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2012000700002&lng=pt&tlng=pt
 45. Mari JJ, Leitão RJ. A epidemiologia da esquizofrenia. *Revista Brasileira de Psiquiatria* [Internet]. 2000 May;22(suppl 1):15–7. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462000000500006&lng=pt&tlng=pt
 46. Tavares NUL, Luiza VL, Oliveira MA, Costa KS, Mengue SS, Arrais PSD, et al. Free access to medicines for the treatment of chronic diseases in Brazil. *Rev Saude Publica* [Internet]. 2016;50(suppl 2). Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102016000300313&lng=en&tlng=en
 47. Brasil. Da excepcionalidade às linhas de cuidado: o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Brasília: Ministério da Saúde; 2010.
 48. Chopko TC, Lindsley CW. Classics in Chemical Neuroscience: Risperidone. *ACS Chem Neurosci*. 2018 Jul 18;9(7):1520–9.
 49. Berdud M, Wallin-Bernhardsson N, Zamora B, Lindgren P, Towse A. The Allocation of the Economic Value of Second-Generation Antipsychotics Over the Product Life Cycle: The Case of Risperidone in Sweden and the United Kingdom. *Value in Health*. 2023 Mar;26(3):328–35.
 50. ANVISA. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. [Internet]. 2024 [cited 2024 May 17]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=8042>

51. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). [Internet]. 2024 [cited 2024 Apr 30]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed>
52. Mano-Sousa BJ, Pedrosa AM, Alves BC, Galduróz JCF, Belo VS, Chaves VE, et al. Effects of Risperidone in Autistic Children and Young Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Neuropsychopharmacol*. 2021 Apr;19(4):538–52.
53. ANVISA. Consultas - ANVISA [Internet]. Bulário Eletrônico. 2023 [cited 2024 May 12]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=RISPERDAL>
54. Brasil. Portaria Conjunta nº 7, de 12 de abril de 2022. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Comportamento Agressivo no Transtorno do Espectro do Autismo Brasil; 2022.
55. Lopes LPN, Itria A, Lopes LC. Budget Impact Analysis of Risperidone Use and Adverse Event Monitoring in Autism Spectrum Disorder in Brazil: Assessment of Theoretical Versus Real Data. *Pharmacoecon Open*. 2023 Nov 14;7(6):951–61.
56. Zimmermann IR, de Oliveira EF, Vidal ÁT, Santos VCC, Petramale CA. A qualidade das evidências e as recomendações sobre a incorporação de medicamentos no Sistema Único de Saúde: uma análise retrospectiva. *Revista Eletrônica Gestão & Saúde*. 2015;6:3043–65.
57. Vianna CM de M, Fernandes RRA, Mosegui GBG, Queiroz Pagnin V. Cost-effectiveness analysis and budgetary impact of antipsychotics available in the Brazilian Unified Health System. *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde* [Internet]. 2020 Dec;12(3):195–205. Available from: <http://www.jbes.com.br/images/v12n3/195.pdf>
58. Faleiros DR, Acurcio FDA, Álvares J, Nascimento RCRM Do, Costa EA, Guibu IA, et al. Financing of Pharmaceutical Services in the municipal management of the Brazilian Unified Health System. *Rev Saude Publica* [Internet]. 2017 Sep;51:14s. Available from: <https://www.revistas.usp.br/rsp/article/view/139734>
59. Brasil. PORTARIA DE CONSOLIDAÇÃO Nº 6, DE 28 DE SETEMBRO DE 2017 [Internet]. Brasília. DF. Brasília. DF., Brasil; 2017 [cited 2024 Apr 30]. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0006_03_10_2017.html

60. Huf G, Alexander J, Gandhi P, Allen MH. Haloperidol plus promethazine for psychosis-induced aggression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016 Nov 25;2016(11).
61. Mills J. More than a Half-Century with Haloperidol: Glories, Disparities, and Use Today. *Issues Ment Health Nurs*. 2023 Jan 2;44(1):83–7.
62. Alefan Q, Hamdouni E, Alhamad H, Mukattash T, Rascati K. Barriers to implementing pharmacoeconomics: interview study. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2021;21(1):93–104.
63. Simeone JC, Ward AJ, Rotella P, Collins J, Windisch R. An evaluation of variation in published estimates of schizophrenia prevalence from 1990–2013: a systematic literature review. *BMC Psychiatry*. 2015 Dec 12;15(1):193.
64. Costa KS, Tavares NUL, Júnior JM do N, Mengue SS, Álvares J, Junior AAG, et al. Pharmaceutical services in the primary health care of the Brazilian Unified Health System: Advances and challenges. *Rev Saude Publica*. 2017;51:1s–5s.
65. Separavich MA, Mattos JRA de. Políticas públicas em tempos de pandemia: os nossos (des)caminhos. *Cien Saude Colet*. 2023 Jun;28(6):1873–4.
66. Rover MRM, Vargas-Pelaez CM, Rocha Farias M, Nair Leite S. Acceso a medicamentos de alto precio en Brasil: la perspectiva de médicos, farmacéuticos y usuarios. *Gac Sanit* [Internet]. 2016 Mar;30(2):110–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0213911115002514>
67. Pontes MA, Tavares NUL, Francisco PMSB, Naves JDOS. Aplicação de recursos financeiros para aquisição de medicamentos para atenção básica em municípios brasileiros. *Cien Saude Colet* [Internet]. 2017 Aug;22(8):2453–62. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232017002802453&lng=pt&tlng=pt
68. Gerlack LF, Karnikowski MGDO, Areda CA, Galato D, Oliveira AG De, Álvares J, et al. Management of pharmaceutical services in the Brazilian primary health care. *Rev Saude Publica* [Internet]. 2017 Sep;51:15s. Available from: <https://www.revistas.usp.br/rsp/article/view/139739>

69. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M, et al. Budget Impact Analysis—Principles of Good Practice: Report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value in Health [Internet]*. 2014 Jan;17(1):5–14. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301513042356>
70. Petrou P. Budget impact analysis: can we afford the added value? *J Med Econ*. 2021 Jan 1;24(1):487–9.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ampliação do acesso à antipsicóticos atípicos, por meio de uma transferência entre componentes da AF, pode gerar benefícios assistenciais, sobretudo aos pacientes no âmbito da atenção primária; além de significar um avanço na oferta de tratamentos para esquizofrenia no SUS. Como a diretriz brasileira de tratamento não estabelece ordem de preferência e sugere a escolha do antipsicótico com base no perfil de segurança e tolerabilidade do paciente, a uniformização das formas de acesso pode ser importante no momento no tratamento inicial e na sua manutenção.

Na presente pesquisa pode-se constatar que a definição sobre a transferência representa tanto oportunidades quanto ameaças dos pontos de vista de financiamento, gestão e acesso. Observou-se ainda que, tanto o arranjo atual quanto um novo arranjo possuem vantagens, mas também há desafios importantes a serem superados. Portanto, é necessário que os pontos positivos existentes no arranjo atual sejam preservados.

A análise de gestão de riscos e a AIO são ferramentas valiosas para o processo de tomada de decisão, permitindo a avaliação das consequências da adoção de novas práticas em um sistema de saúde. Em conjunto, apontaram que mudanças no fluxo devem ser avaliadas pelos gestores de forma cautelosa.

Por meio da análise de gestão de riscos, foi constatado que ambos os componentes da AF apresentam potencialidades e fragilidades quanto ao acesso à antipsicóticos. Do ponto de vista dos gestores, é necessário ponderar que a mudança nos fluxos de acesso requer avaliação e monitoramento dos eventos de risco potenciais e das ações de mitigação. A abordagem utilizada revelou-se útil para a discussão sobre a melhoria do acesso a outros medicamentos, de forma análoga.

A AIO, ferramenta que tem ganhado popularidade nos sistemas de saúde nas últimas décadas, se mostrou útil para predição das consequências financeiras da ampliação do acesso aos antipsicóticos atípicos, no contexto da esquizofrenia. Entretanto, é necessário ponderar que existem limitações inerentes à própria metodologia e os dados devem ser interpretados com cautela pelos gestores de saúde. Além disso, a ampliação do acesso, em cenários onerosos, implica em maiores gastos para os estados e municípios.

Além de questões gerenciais e financeiras, abordadas nesse estudo, aspectos assistenciais também devem ser considerados no contexto dos antipsicóticos atípicos na esquizofrenia. O CEAF, apesar de possuir uma gestão mais centralizada e mecanismos de acesso mais complexos, permite maior controle do uso desses medicamentos. Por outro lado, o CBAF possui um arranjo de acesso com expressiva capilaridade.

A tomada de decisões em um sistema de saúde do porte do SUS é complexa, desafiadora e demanda coragem por parte dos responsáveis. É sempre necessário repensar novos fluxos e configurações para o aprimoramento do acesso ao sistema e, sendo assim, novos estudos são necessários para subsidiar a discussão sobre propostas de melhorias no acesso a medicamentos. Nesse sentido, espera-se que os achados dessa pesquisa contribuam para dar embasamento a esse processo.

7. CONCLUSÕES

Em conjunto, os resultados da presente pesquisa demonstram a complexidade envolvida na tomada de decisões sobre formas de acesso aos antipsicóticos atípicos no SUS. A transferência entre componentes da AF, um procedimento previsto na legislação do SUS, beneficiaria pacientes no contexto da esquizofrenia e ampliaria as opções terapêuticas na atenção primária à saúde. É notória a necessidade de aprimoramentos estruturais no CEAF e CBAF para promover o pleno acesso, bem como a demanda por aportes financeiros para ampliar a oferta de antipsicóticos atípicos em certos cenários. Por fim, a ampliação do acesso só será factível se realizada de forma planejada e com base em discussões aprofundadas sobre suas consequências.

REFERÊNCIAS

- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. **Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)**. [S. l.], 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed>. Acesso em: 30 abr. 2024.
- ALSABHAN, Jawza F. *et al.* Prescribing pattern of antipsychotics for patients with schizophrenia using the total daily dose online tool. **Saudi Pharmaceutical Journal**, [s. l.], v. 31, n. 12, p. 101837, 2023.
- APA. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais [recurso eletrônico] : DSM-5**. 5. ed. [S. l.]: American Psychiatric Association, 2014.
- APA. **The American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia**. Third editioned. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2021.
- BARBOSA, Wallace Breno *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**, [s. l.], v. 16, n. 5, p. 697–709, 2018.
- BARBOSA, Wallace Breno. **Gastos com antipsicóticos atípicos, serviços ambulatoriais e hospitalares no tratamento da esquizofrenia: uma coorte de onze anos no brasil**. 2015. Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2015.
- BARROS, Rafael Damasceno De *et al.* Access to medicines:: relations with the institutionalization of pharmaceutical services. **Revista de Saúde Pública**, [s. l.], v. 51, p. 8s, 2017. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rsp/article/view/139772>.
- BERDUD, Mikel *et al.* The Allocation of the Economic Value of Second-Generation Antipsychotics Over the Product Life Cycle: The Case of Risperidone in Sweden and the United Kingdom. **Value in Health**, [s. l.], v. 26, n. 3, p. 328–335, 2023.
- BERMUDEZ, Jorge Antonio Zepeda *et al.* Assistência Farmacêutica nos 30 anos do SUS na perspectiva da integralidade. **Ciência & Saúde Coletiva**, [s. l.], v. 23, n. 6, p. 1937–1949, 2018. Disponível em:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232018000601937&lng=pt&tlng=pt.

BOUWMANS, Clazien *et al.* Employment and the associated impact on quality of life in people diagnosed with schizophrenia. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, [s. l.], p. 2125, 2015. Disponível em: <http://www.dovepress.com/employment-and-the-associated-impact-on-quality-of-life-in-people-diag-peer-reviewed-article-NDT>.

BRASIL. **Assistência farmacêutica na atenção básica : instruções técnicas para sua organização**. [S. l.]: Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos, 2006.

BRASIL. **Assistência Farmacêutica no SUS**. Brasília: CONASS, 2011.

BRASIL. **Banco de Preços em Saúde**. [S. l.], 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/aceso-a-informacao/banco-de-precos>. Acesso em: 30 nov. 2023.

BRASIL. **Da excepcionalidade às linhas de cuidado: o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica**. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

BRASIL. **Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário : manual para o Sistema de Saúde do Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. Disponível em: www.saude.gov.br.

BRASIL. **Metodologia de Gestão de Riscos da CGU [versão 2.0]**. Brasília (DF): . Controladoria-Geral da União, 2021. Disponível em: <https://repositorio.cgu.gov.br/handle/1/74049>. Acesso em: 30 abr. 2024.

BRASIL. **PORTARIA CONJUNTA Nº 7, DE 12 DE ABRIL DE 2022. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Comportamento Agressivo no Transtorno do Espectro do Autismo**. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos->.

BRASIL. **PORTARIA CONJUNTA Nº 13, DE 28 DE NOVEMBRO DE 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer**. 2017. Disponível em:

https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2017/poc0013_08_12_2017.html.

Acesso em: 30 abr. 2024.

BRASIL. PORTARIA DE CONSOLIDAÇÃO Nº 6, DE 28 DE SETEMBRO DE 2017 Brasília. DF. Brasília. DF., Brasil: [s. n.], 2017. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0006_03_10_2017.html.

Acesso em: 30 abr. 2024.

BRASIL. PORTARIA Nº 1.554, DE 30 DE JULHO DE 2013. Dispõe sobre as regras de financiamento e execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Brasília, DF.: 2013a. Disponível em:

https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt1554_30_07_2013.html.

BRASIL. PORTARIA Nº 1.555, DE 30 DE JULHO DE 2013. Dispõe sobre as normas de financiamento e de execução do Componente Básico da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). 2013b. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt1555_30_07_2013.html.

BRASIL. PORTARIA nº 315, DE 30 DE MARÇO DE 2016. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Transtorno Afetivo Bipolar do tipo I. [S. l.], 2016. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2016/pcdt_transtornoafetivobipolar_tipoi.pdf. Acesso em: 7 maio 2024.

BRASIL. PORTARIA Nº 364, DE 9 DE ABRIL DE 2013. Protocolos Clínicos e diretrizes terapêuticas – Esquizofrenia. Brasil: 2013c. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0364_09_04_2013.html. Acesso em: 30 abr. 2024.

BRASIL. Referencial básico de gestão de riscos. 1. ed. Brasília.: Tribunal de Contas da União, 2018. v. 1

BRASIL. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais 2022. 1. ed. Brasília. DF.: Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/assistencia->.

CHAIYAKUNAPRUK, Nathorn *et al.* Global economic burden of schizophrenia: a systematic review. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, [s. l.], p. 357, 2016.

CHARLSON, Fiona J *et al.* Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016. **Schizophrenia Bulletin**, [s. l.], v. 44, n. 6, p. 1195–1203, 2018. Disponível em: <https://academic.oup.com/schizophreniabulletin/article/44/6/1195/4995547>.

CHAVES, Luisa Arueira. **Desabastecimento de medicamentos no Brasil e no mundo: uma reflexão sobre suas causas e estratégias de enfrentamento para a garantia do acesso a medicamentos**. 2020. - Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2020.

CHOPKO, Trevor C.; LINDSLEY, Craig W. Classics in Chemical Neuroscience: Risperidone. **ACS Chemical Neuroscience**, [s. l.], v. 9, n. 7, p. 1520–1529, 2018.

CITROME, Leslie *et al.* A commentary on the efficacy of olanzapine for the treatment of schizophrenia: the past, present, and future. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, [s. l.], v. Volume 15, p. 2559–2569, 2019.

CONASEMS. **Análise de preços praticados pelos municípios brasileiros na compra de medicamentos do componente básico da assistência farmacêutica, segundo tipo de produto, quantidade de itens e modalidade de aquisição[livro eletrônico]: análise da relação municipal de medicamentos do componente básico da assistência farmacêutica e processos de aquisição praticados pelos municípios brasileiros em 2018 : caderno 4**. 1. ed. Brasília, DF: [s. n.], 2022a.

CONASEMS. **Análise dos Medicamentos Essenciais e Traçadores: Análise da Relação Municipal de Medicamentos do Componente Básico da Assistência Farmacêutica e Processos de Aquisição praticados pelos Municípios Brasileiros em 2018 - Caderno 3**. Brasília, DF: Conasems, 2022b. (Diagnóstico Da Assistência Farmacêutica Na Atenção Básica).

CONASEMS. **Modalidades de Aquisição de Medicamentos: Análise da Relação Municipal de Medicamentos do Componente Básico da Assistência Farmacêutica e Processos de Aquisição praticados pelos Municípios Brasileiros em 2018 - Caderno 5**. Brasília, DF: Conasems, 2022c. (Diagnóstico Da Assistência Farmacêutica Na Atenção Básica).

COSTA, Márcia *et al.* Revisão e proposta para atualização da diretriz metodológica de análise de impacto orçamentário de tecnologia em saúde para o SUS. **Jornal Brasileiro de Economia da Saúde**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 73–86, 2019.

COSTA, Clarisse Melo Franco Neves *et al.* Use of medicines by patients of the primary health care of the Brazilian Unified Health System. **Revista de Saúde Pública**, [s. l.], v. 51, p. 18s, 2017. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rsp/article/view/139774>.

CUNNINGHAM OWENS, David; JOHNSTONE, Eve C. The development of antipsychotic drugs. **Brain and Neuroscience Advances**, [s. l.], v. 2, p. 239821281881749, 2018. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2398212818817498>.

CURRY, Dennis E; RICHARDS, Brooke L. A Brief Review of Quetiapine. **American Journal of Psychiatry Residents' Journal**, [s. l.], v. 18, n. 2, p. 20–22, 2022. Disponível em: <https://psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp-rj.2022.180207>.

DALTIO, Claudiane Salles; MARI, Jair De Jesus; FERRAZ, Marcos Bosi. Estudos farmacoeconômicos e carga da doença em esquizofrenia. **Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)**, [s. l.], v. 34, p. 208–212, 2007. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-60832007000800012&lng=pt&nrm=iso&tlng=en.

DIAS, Leticia Lucia dos Santos; SANTOS, Maria Angelica Borges dos; PINTO, Cláudia Du Bocage Santos. Regulação contemporânea de preços de medicamentos no Brasil - uma análise crítica. **Saúde em Debate**, [s. l.], v. 43, n. 121, p. 543–558, 2019.

DIMITRELIS, Konstantinos; SHANKAR, Rohit. Pharmacological treatment of schizophrenia - a review of progress. **Progress in Neurology and Psychiatry**, [s. l.], v. 20, n. 3, p. 28–35, 2016.

FALEIROS, Daniel Resende *et al.* Budget impact analysis of medicines: updated systematic review and implications. **Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research**, [s. l.], v. 16, n. 2, p. 257–266, 2016. Disponível em: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/14737167.2016.1159958>.

FALEIROS, Daniel Resende *et al.* Financing of Pharmaceutical Services in the municipal management of the Brazilian Unified Health System. **Revista de Saúde**

Pública, [s. l.], v. 51, p. 14s, 2017. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rsp/article/view/139734>.

FERRÉ, Felipe. **SABEIS - Sala Aberta de Inteligência em Saúde**. [S. l.], 2024. Disponível em: <https://sabeis-ats.shinyapps.io/painel/>. Acesso em: 7 maio 2024.

FERREIRA-DA-SILVA, Andre Luis *et al.* Diretriz para análises de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, [s. l.], v. 28, n. 7, p. 1223–1238, 2012. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2012000700002&lng=pt&tlng=pt.

FILHO, Naomar de Almeida *et al.* Estudo multicêntrico de morbidade psiquiátrica em áreas urbanas brasileiras (Brasília, São Paulo, Porto Alegre. **Revista ABP-APAL**, [s. l.], v. 14, n. 3, p. 93–104, 1992.

GALDERISI, S. *et al.* EPA guidance on treatment of negative symptoms in schizophrenia. **European Psychiatry**, [s. l.], v. 64, n. 1, 2021.

GALLETLY, Cherrie *et al.* Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders. **Australian & New Zealand Journal of Psychiatry**, [s. l.], v. 50, n. 5, p. 410–472, 2016. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0004867416641195>.

GARCEZ, Luciana Rezende da Silva. **Análise da gestão de riscos na área de compras da fiocruz**. 2019. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2019.

GAVIRIA, Ana M *et al.* A Non-Interventional Naturalistic Study of the Prescription Patterns of Antipsychotics in Patients with Schizophrenia from the Spanish Province of Tarragona. **PLOS ONE**, [s. l.], v. 10, n. 10, p. e0139403, 2015. Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0139403>.

GBD 2019 MENTAL DISORDERS COLLABORATORS. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. **The Lancet Psychiatry**, [s. l.], v. 9, n. 2, p. 137–150, 2022.

GÓMEZ-REVUELTA, Marcos *et al.* Antipsychotic Treatment Effectiveness in First Episode of Psychosis: PAFIP 3-Year Follow-Up Randomized Clinical Trials Comparing Haloperidol, Olanzapine, Risperidone, Aripiprazole, Quetiapine, and Ziprasidone. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, [s. l.], v. 23, n. 4, p. 217–229, 2020.

HADDAD, Peter. **Chlorpromazine, the first antipsychotic medication: history, controversy and legacy.** [S. l.], 2016. Disponível em: <https://www.bap.org.uk/articles/chlorpromazine-the-first-antipsychotic/>. Acesso em: 14 ago. 2023.

HARO, Josep Maria; MCGRATH, John J. The Burden of schizophrenia. **European Neuropsychopharmacology**, [s. l.], v. 57, p. 33–35, 2022. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924977X21016801>.

HARRISON, Tracy Swainston; SCOTT, Lesley J. Ziprasidone: A Review of its Use in Schizophrenia and Schizoaffective Disorder. **CNS Drugs**, [s. l.], 2006.

HASAN, Alkomiet *et al.* World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia – a short version for primary care. **International Journal of Psychiatry in Clinical Practice**, [s. l.], v. 21, n. 2, p. 82–90, 2017. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13651501.2017.1291839>.

HUHN, Maximilian *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. **The Lancet**, [s. l.], v. 394, n. 10202, p. 939–951, 2019.

HUTTON, Paul *et al.* Quetiapine immediate release v. placebo for schizophrenia: systematic review, meta-analysis and reappraisal. **British Journal of Psychiatry**, [s. l.], v. 206, n. 5, p. 360–370, 2015.

IBGE. **Projeções da população.** [S. l.], 2020. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html>. Acesso em: 26 out. 2023.

INSEL, Thomas R. Rethinking schizophrenia. **Nature**, [s. l.], v. 468, n. 7321, p. 187–193, 2010.

JONES, Peter B. *et al.* Randomized Controlled Trial of the Effect on Quality of Life of Second- vs First-Generation Antipsychotic Drugs in Schizophrenia. **Archives of General Psychiatry**, [s. l.], v. 63, n. 10, p. 1079, 2006.

KADAKIA, Aditi *et al.* The Economic Burden of Schizophrenia in the United States. **The Journal of Clinical Psychiatry**, [s. l.], v. 83, n. 6, 2022. Disponível em: <https://www.psychiatrist.com/jcp/schizophrenia/economic-burden-schizophrenia-united-states/>.

KAHN, René S *et al.* Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. **The Lancet**, [s. l.], v. 371, n. 9618, p. 1085–1097, 2008.

KHOKHAR, Jibrán Y *et al.* Unique Effects of Clozapine: A Pharmacological Perspective. *In*: ADVANCES IN PHARMACOLOGY. [S. l.]: Elsevier, 2018. v. 82, p. 137–162. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1054358917300881>.

KING, David J. **Drug treatment of the negative symptoms of schizophrenia** *European Neuropsychopharmacology*. [S. l.: s. n.], 1998.

KOTZEVA, Anna *et al.* Socioeconomic burden of schizophrenia: a targeted literature review of types of costs and associated drivers across 10 countries. **Journal of Medical Economics**, [s. l.], v. 26, n. 1, p. 70–83, 2023.

LAU, Chi-leong *et al.* Does the dopamine hypothesis explain schizophrenia?. **Reviews in the Neurosciences**, [s. l.], v. 24, n. 4, 2013. Disponível em: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/revneuro-2013-0011/html>.

LEUCHT, Stefan *et al.* Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. **The Lancet**, [s. l.], v. 382, n. 9896, p. 951–962, 2013.

LÓPEZ-MUÑOZ, Francisco; ALAMO, Cecilio. The consolidation of neuroleptic therapy: Janssen, the discovery of haloperidol and its introduction into clinical practice. **Brain Research Bulletin**, [s. l.], v. 79, n. 2, p. 130–141, 2009. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S036192300900032X>.

LUZ, Tatiana Chama Borges.; TAVARES, Noemia Urruth Leão. **Diagnóstico Situacional da Assistência Farmacêutica Municipal: uma síntese de evidências no contexto da Atenção Primária à Saúde**. Belo Horizonte.: [s. n.], 2023. v. 1

MADAAN, Vishal. Clinical utility of the risperidone formulations in the management of schizophrenia. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, [s. l.], p. 611, 2011. Disponível em: <http://www.dovepress.com/clinical-utility-of-the-risperidone-formulations-in-the-management-of-peer-reviewed-article-NDT>.

MARI, Jair J; LEITÃO, Raquel J. A epidemiologia da esquizofrenia. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, [s. l.], v. 22, n. suppl 1, p. 15–17, 2000. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462000000500006&lng=pt&tlng=pt.

MARSTON, Louise *et al.* Prescribing of antipsychotics in UK primary care: a cohort study. **BMJ Open**, [s. l.], v. 4, n. 12, p. e006135, 2014. Disponível em: <https://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2014-006135>.

MATTEI, Chiara; RAPAGNANI, Maria Paola; STAHL, Stephen M. Ziprasidone Hydrochloride: What Role in the Management of Schizophrenia?. **Journal of Central Nervous System Disease**, [s. l.], v. 3, p. JCNSD.S4138, 2011. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.4137/JCNSD.S4138>.

MAUSKOPF, Josephine; EARNSHAW, Stephanie. Introduction to Budget-Impact Analysis. *In*: BUDGET-IMPACT ANALYSIS OF HEALTH CARE INTERVENTIONS. Cham: Springer International Publishing, 2017. p. 1–10.

MCCUTCHEON, Robert A; REIS MARQUES, Tiago; HOWES, Oliver D. Schizophrenia—An Overview. **JAMA Psychiatry**, [s. l.], v. 77, n. 2, p. 201, 2020. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/2753514>.

MCGRATH, J *et al.* Schizophrenia: A Concise Overview of Incidence, Prevalence, and Mortality. **Epidemiologic Reviews**, [s. l.], v. 30, n. 1, p. 67–76, 2008. Disponível em: <https://academic.oup.com/epirev/article-lookup/doi/10.1093/epirev/mxn001>.

MELNIK, Tamara *et al.* Efficacy and safety of atypical antipsychotic drugs (quetiapine, risperidone, aripiprazole and paliperidone) compared with placebo or typical antipsychotic drugs for treating refractory schizophrenia: overview of systematic reviews. **Sao Paulo Medical Journal**, [s. l.], v. 128, n. 3, p. 141–166, 2010.

MELTZER, Herbert Y. Update on Typical and Atypical Antipsychotic Drugs. **Annual Review of Medicine**, [s. l.], v. 64, n. 1, p. 393–406, 2013. Disponível em: <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-med-050911-161504>.

MEYER, Jonathan M. *et al.* The Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Schizophrenia Trial: Clinical comparison of subgroups with and without the metabolic syndrome. **Schizophrenia Research**, [s. l.], v. 80, n. 1, p. 9–18, 2005.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **71% dos brasileiros têm os serviços públicos de saúde como referência**. [S. l.], 2015. Disponível em: <https://bvsmis.saude.gov.br/71-dos-brasileiros-tem-os-servicos-publicos-de-saude-como-referencia/>. Acesso em: 10 maio 2024.

MORENO-KÜSTNER, Berta; MARTÍN, Carlos; PASTOR, Loly. Prevalence of psychotic disorders and its association with methodological issues. A systematic review and meta-analyses. **PLOS ONE**, [s. l.], v. 13, n. 4, p. e0195687, 2018. Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0195687>.

NICE. **Psychosis and Schizophrenia in Adults: Treatment and Management: Updated Edition 2014**. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK), 2014. (National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK248060/>. Acesso em: 12 maio 2024.

OWEN, Michael J; SAWA, Akira; MORTENSEN, Preben B. Schizophrenia. **The Lancet**, [s. l.], v. 388, n. 10039, p. 86–97, 2016. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673615011216>.

PAI, Nagesh B; VELLA, Shae-Leigh C. Strategies for promoting treatment adherence in schizophrenia. **Archives of Medicine and Health Sciences**, [s. l.], v. 10, n. 1, p. 55, 2022.

PELUSO, Michael J *et al.* Extrapyramidal motor side-effects of first- and second-generation antipsychotic drugs. **British Journal of Psychiatry**, [s. l.], v. 200, n. 5, p. 387–392, 2012. Disponível em: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0007125000271250/type/journal_article.

PENNINGTON, Mark; MCCRONE, Paul. The Cost of Relapse in Schizophrenia. **PharmacoEconomics**, [s. l.], v. 35, n. 9, p. 921–936, 2017.

PORTELA, Ronaldo *et al.* Risk factors associated with readmissions of patients with severe mental disorders under treatment with antipsychotics. **BMC Psychiatry**, [s. l.], v. 22, n. 1, p. 189, 2022. Disponível em: <https://bmcp psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12888-022-03794-6>.

PRINJA, Shankar *et al.* National Methodological Guidelines to Conduct Budget Impact Analysis for Health Technology Assessment in India. **Applied Health Economics and Health Policy**, [s. l.], v. 19, n. 6, p. 811–823, 2021. Disponível em: <https://link.springer.com/10.1007/s40258-021-00668-y>.

QUEVEDO, João; ISQUIERDO, Ivan. **Neurobiologia dos transtornos psiquiátricos [recurso eletrônico]**. 1. ed. Porto Alegre: Artmed Editora Ltda, 2020.

RAMACHANDRAIAH, ChaitraT; SUBRAMANIAM, Narayana; TANCER, Manuel. The story of antipsychotics: Past and present. **Indian Journal of Psychiatry**, [s. l.], v. 51, n. 4, p. 324, 2009. Disponível em: <https://journals.lww.com/10.4103/0019-5545.58304>.

RIEDEL, Michael *et al.* Quetiapine in the treatment of schizophrenia and related disorders. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, [s. l.], v. 3, n. 2, p. 219–235, 2007. Disponível em: <http://www.atypon-link.com/DMP/doi/abs/10.2147/nedt.2007.3.2.219>.

RODRIGUES, Laíse *et al.* Hospitalization of schizophrenic patients in the public health system of Minas Gerais, Brazil. **Jornal Brasileiro de Economia da Saúde**, [s. l.], v. 8, n. 3, p. 197–203, 2016. Disponível em: <http://www.jbes.com.br/images/v8n3/197.pdf>.

RODRIGUES, Roseli Fernandes. Revisão sistemática das diretrizes de análise de impacto orçamentário. [s. l.], 2019.

RODRIGUES, Paulo Henrique Almeida; COSTA, Roberta Dorneles Ferreira Da; KISS, Catalina. A evolução recente da indústria farmacêutica brasileira nos limites da subordinação econômica. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, [s. l.], v. 28, n. 1, 2018. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-73312018000100401&lng=pt&tlng=pt.

ROVER, Marina Raijche Mattozo *et al.* Acesso a medicamentos de alto preço: desigualdades na organização e resultados entre estados brasileiros. **Ciência & Saúde Coletiva**, [s. l.], v. 26, n. 11, p. 5499–5508, 2021. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232021001105499&tlng=pt.

SAHA, Sukanta *et al.* A Systematic Review of the Prevalence of Schizophrenia. **PLoS Medicine**, [s. l.], v. 2, n. 5, p. e141, 2005. Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.0020141>.

SARAIVA, Emanuela Machado Silva; BARROS, Julyane Taisa. Aspectos Farmacoeconômicos do Tratamento da Esquizofrenia no âmbito da Assistência Farmacêutica Especializada. **ID on line REVISTA DE PSICOLOGIA**, [s. l.], v. 12, n. 42, p. 634–640, 2018. Disponível em: <https://idonline.emnuvens.com.br/id/article/view/1288>.

SCHULTE, Peter Fj. Risk of Clozapine-Associated Agranulocytosis and Mandatory White Blood Cell Monitoring. **Annals of Pharmacotherapy**, [s. l.], v. 40, n. 4, p. 683–688, 2006. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1345/aph.1G396>.

SEMAHEGN, Agumasie *et al.* Psychotropic medication non-adherence and associated factors among adult patients with major psychiatric disorders: A protocol for a systematic review. **Systematic Reviews**, [s. l.], v. 7, n. 1, 2018.

SILVA, Marcus Tolentino *et al.* Análise de impacto orçamentário. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, [s. l.], v. 26, n. 2, p. 421–424, 2017. Disponível em: http://revista.iec.gov.br/template_doi_ess.php?doi=10.5123/S1679-49742017000200421&scielo=S2237-96222017000200421.

SMITH, Robert C.; LEUCHT, Stefan; DAVIS, John M. Maximizing response to first-line antipsychotics in schizophrenia: a review focused on finding from meta-analysis. **Psychopharmacology**, [s. l.], v. 236, n. 2, p. 545–559, 2019.

STAHL, Stephen M. **Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications**. Fifth editioned. Cambridge, United Kingdom ; New York: Cambridge University Press, 2021.

STĘPNICKI, Piotr; KONDEJ, Magda; KACZOR, Agnieszka A. Current Concepts and Treatments of Schizophrenia. **Molecules**, [s. l.], v. 23, n. 8, p. 2087, 2018. Disponível em: <http://www.mdpi.com/1420-3049/23/8/2087>.

SULLIVAN, Sean D *et al.* Budget Impact Analysis—Principles of Good Practice: Report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. **Value in Health**, [s. l.], v. 17, n. 1, p. 5–14, 2014. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301513042356>.

TAVARES, Noemia Urruth Leão *et al.* Free access to medicines for the treatment of chronic diseases in Brazil. **Revista de Saúde Pública**, [s. l.], v. 50, n. suppl 2, 2016. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102016000300313&lng=en&tling=en.

TAY-TEO, Kiusiang *et al.* O custo da recaída no tratamento da esquizofrenia no Brasil. **J Bras Econ Saúde**, [s. l.], p. 102–105, 2014.

TRAN, Pierre V *et al.* Oral olanzapine versus oral haloperidol in the maintenance treatment of schizophrenia and related psychoses. **British Journal of Psychiatry**, [s. l.], v. 172, n. 6, p. 499–505, 1998. Disponível em: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0007125000150263/type/journal_article.

VADIEL, Nina *et al.* Patterns and predictors of oral antipsychotic prescribing in adult patients with schizophrenia. **Exploratory Research in Clinical and Social Pharmacy**, [s. l.], v. 6, p. 100148, 2022. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2667276622000476>.

VIEIRA, James Batista. **Governança, gestão de riscos e integridade**. [S. l.]: Enap, 2019.

VIEIRA, Fabiola Sulpino; SANTOS, Maria Angelica Borges Dos. TD 2615 - O Setor Farmacêutico no Brasil sob as Lentes da Conta-satélite de Saúde. **Texto para Discussão**, [s. l.], p. 1–74, 2020. Disponível em: https://www.ipea.gov.br/portal/images/stories/PDFs/TDs/td_2615.pdf.

WEYE, Nanna *et al.* Association of Specific Mental Disorders With Premature Mortality in the Danish Population Using Alternative Measurement Methods. **JAMA Network**

Open, [s. l.], v. 3, n. 6, p. e206646, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.6646>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION; OECD. **Improving Healthcare Quality in Europe: Characteristics, Effectiveness and Implementation of Different Strategies**. [S. l.]: OECD, 2019. Disponível em: https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/improving-healthcare-quality-in-europe_b11a6e8f-en.

YAZICI, Esra *et al.* Antipsychotic Use Pattern in Schizophrenia Outpatients: Correlates of Polypharmacy. **Clinical Practice & Epidemiology in Mental Health**, [s. l.], v. 13, n. 1, p. 92–103, 2017.

ZHANG, Jian-Ping *et al.* Efficacy and safety of individual second-generation vs. first-generation antipsychotics in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, [s. l.], v. 16, n. 6, p. 1205–1218, 2013.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Formulário de gerenciamento de riscos

FORMULÁRIO DE GERENCIAMENTO DE RISCOS						
RISCOS IDENTIFICADOS				ANÁLISE DO RISCO		
CONTEXTO	EVENTOS	CAUSA	CONSEQUÊNCIAS	Probabilidade	Impacto	Nível do Risco
Interno	Programação inadequada.	Desconhecimento de métodos de programação por falta de capacitação.	Faltas e perdas de medicamentos, com possibilidade de gerar rupturas de estoque.	4	4	16 - Alto
Interno	Levantamento incorreto de dados para programação.	Utilização inadequada de sistemas de informação.	Utilização de dados distorcidos como base para as programações.	5	3	15 - Alto
Interno	Ausência de controle dinâmico do processo de programação.	Ausência de mão de obra qualificada ou mão de obra insuficiente para monitoramento do processo.	Impossibilidade de realizar ajustes e correções durante o processo.	5	4	20 - Extremo
Interno	Compras em pequena escala e segmentadas.	Não realização de compras por consórcios ou em atas estaduais.	Aquisições com valores acima do mercado gerando escassez precoce de recursos financeiros.	4	3	12 - Alto
Externo	Processos com licitações fracassadas ou desertas.	Baixa disponibilidade ou falta do medicamento no mercado nacional.	Desabastecimento até o restabelecimento do mercado.	4	5	20 - Extremo
Interno	Ausência do farmacêutico na elaboração dos termos de referência e acompanhamento do processo licitatório.	Força de trabalho insuficiente ou não qualificada.	Baixa qualidade dos itens adquiridos e compras com fornecedores sem qualificação técnica.	5	3	15 - Alto
Externo	Desabastecimento por faltas nos fornecedores.	Escassez de matéria prima no mercado nacional.	Falta do medicamento até o restabelecimento do mercado.	4	5	20 - Extremo
Interno	Insuficiência de recursos financeiros.	Repasse inferior à demanda ou gestão inadequada pelo município.	Desabastecimentos pontuais.	4	5	20 - Extremo
Interno	Ausência de pessoal qualificado para gestão do armazenamento.	Força de trabalho insuficiente.	Recebimento de medicamentos com inconformidades em relação ao solicitado e com desvios de qualidade.	4	3	12 - Alto
Interno	Infraestrutura inadequada para conservação dos medicamentos.	Baixo investimento em infraestrutura nas CAFs.	Perda de medicamentos ou estoque sem garantia de qualidade.	4	4	16 - Alto
Interno	Gestão logística inadequada.	Baixo investimento em veículos e capacitação.	Faltas por não abastecimento das unidades em tempo oportuno.	4	3	12 - Alto
Interno	Ausência de registros de controle de estoque.	Utilização inadequada de sistemas de informação.	Geração de relatórios e indicadores estratégicos incorretos.	2	4	8 - Médio
Interno	Existência de poucas unidades de dispensação de medicamentos.	Poucas unidades de saúde no âmbito da atenção primária.	Necessidade de deslocamentos longos pelo usuário.	1	3	3 - Baixo
Interno	Ausência de registro das dispensações.	Não adesão aos sistemas de informação disponíveis.	Impossibilidade de geração de indicadores e relatórios de consumo de medicamentos.	2	4	8 - Médio
Interno	Indisponibilidade do medicamento no local de dispensação.	Falhas logísticas internas.	Falta do medicamento para o paciente.	4	4	16 - Alto

Interno	Dispensações em desacordo com a legislação.	Ausência de farmacêutico no momento da dispensação.	Ocorrência de infrações sanitárias.	3	2	6 - Médio
Interno	Dispensações sem orientações ao usuário/atenção farmacêutica.	Ausência de farmacêutico no momento da dispensação.	Tratamento inadequado podendo gerar baixa adesão e efetividade.	3	2	6 - Médio
Interno	Longo tempo de espera para análise da prescrição/solicitação.	Conferência de documentos necessários para acesso.	Demora no início ou na manutenção do tratamento.	1	4	4 - Baixo
Interno	Demora ao acesso devido a múltiplas etapas de análise.	Existência de protocolos que exigem uma análise mais complexa e morosa para acesso.	Demora no início ou na manutenção do tratamento.	1	4	4 - Baixo
Interno	Ausência de documentos ou preenchimento incorreto ou incompleto no momento da dispensação.	Necessidade de apresentação de relatório médicos, exames e documentos diversos para acesso.	Devolução da solicitação e impossibilidade de acesso ao medicamento.	2	4	8 - Médio
Interno	Programação inadequada.	Desconhecimento de métodos de programação por falta de capacitação.	Faltas e perdas de medicamentos, com possibilidade de gerar rupturas de estoque.	3	4	12 - Alto
Interno	Levantamento incorreto de dados para programação.	Utilização inadequada de sistemas de informação.	Utilização de dados distorcidos como base para as programações.	3	4	12 - Alto
Interno	Ausência de controle dinâmico do processo de programação.	Ausência de mão de obra qualificada ou mão de obra insuficiente para monitoramento do processo.	Impossibilidade de realizar ajustes e correções durante o processo.	3	4	12 - Alto
Interno	Compras em pequena escala e segmentadas.	Dimensionamento incorreto dos quantitativos a serem comprados.	Aquisições com valores acima do mercado gerando escassez precoce de recursos financeiros.	2	2	4 - Baixo
Externo	Processos com licitações fracassadas ou desertas.	Baixa disponibilidade ou falta do medicamento no mercado nacional.	Desabastecimento até o restabelecimento do mercado.	3	5	15 - Alto
Interno	Ausência do farmacêutico na elaboração dos termos de referência e acompanhamento do processo licitatório.	Força de trabalho insuficiente ou não qualificada.	Baixa qualidade dos itens adquiridos e compras com fornecedores sem qualificação técnica.	3	3	9 - Médio
Externo	Desabastecimento por faltas nos fornecedores.	Escassez de matéria prima no mercado nacional.	Falta do medicamento até o restabelecimento do mercado.	4	5	20 - Extremo
Interno	Insuficiência de recursos financeiros.	Repasse inferior à demanda ou com atrasos.	Desabastecimentos pontuais.	3	5	15 - Alto
Interno	Ausência de pessoal qualificado para gestão do armazenamento.	Força de trabalho insuficiente.	Recebimento de medicamentos com inconformidades em relação ao solicitado e com desvios de qualidade.	2	3	6 - Médio
Interno	Infraestrutura inadequada para conservação dos medicamentos.	Baixo investimento em infraestrutura nas CAFs.	Perda de medicamentos ou estoque sem garantia de qualidade.	1	4	4 - Baixo
Interno	Gestão logística inadequada.	Baixo investimento em veículos e capacitação.	Faltas por não abastecimento das unidades em tempo oportuno.	3	3	9 - Médio
Interno	Ausência de registros de controle de estoque.	Utilização inadequada de sistemas de informação.	Geração de relatórios e indicadores estratégicos incorretos.	2	4	8 - Médio
Interno	Existência de poucas unidades de dispensação de medicamentos.	Dispensação ocorre em um menor número de unidades e de forma mais centralizada.	Necessidade de deslocamentos longos pelo usuário.	4	3	12 - Alto
Interno	Ausência de registro das dispensações.	Não adesão aos sistemas de informação disponíveis.	Impossibilidade de geração de indicadores e relatórios de consumo de medicamentos.	2	4	8 - Médio
Interno	Indisponibilidade do medicamento no local de dispensação.	Falhas logísticas internas.	Falta do medicamento para o paciente.	3	4	12 - Alto
Interno	Dispensações em desacordo com a legislação.	Ausência de farmacêutico no momento da dispensação.	Ocorrência de infrações sanitárias.	3	2	6 - Médio

Interno	Dispensações sem orientações ao usuário/atenção farmacêutica.	Ausência de farmacêutico no momento da dispensação.	Tratamento inadequado podendo gerar baixa adesão e efetividade.	4	3	12 - Alto
Interno	Longo tempo de espera para análise da prescrição/solicitação.	Conferência de documentos necessários para acesso.	Demora no início ou na manutenção do tratamento.	4	4	16 - Alto
Interno	Demora ao acesso devido a múltiplas etapas de análise.	Existência de protocolos que exigem uma análise mais complexa e morosa para acesso.	Demora no início ou na manutenção do tratamento.	4	4	16 - Alto
Interno	Ausência de documentos ou preenchimento incorreto ou incompleto no momento da dispensação.	Necessidade de apresentação de relatório médicos, exames e documentos diversos para acesso.	Devolução da solicitação e impossibilidade de acesso ao medicamento.	4	4	16 - Alto

Legenda

	Análise e avaliação referente ao componente básico da assistência farmacêutica
	Análise e avaliação referente ao componente especializado da assistência farmacêutica