

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

WALLACE BRENO BARBOSA

**GASTOS COM ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS, SERVIÇOS
AMBULATORIAIS E HOSPITALARES NO TRATAMENTO DA
ESQUIZOFRENIA: UMA COORTE DE ONZE ANOS NO BRASIL**

Belo Horizonte
2015

WALLACE BRENO BARBOSA

**GASTOS COM ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS, SERVIÇOS
AMBULATORIAIS E HOSPITALARES NO TRATAMENTO DA
ESQUIZOFRENIA: UMA COORTE DE ONZE ANOS NO BRASIL**

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.

Orientador: Augusto Afonso Guerra Júnior

Belo Horizonte
2015

B238g Barbosa, Wallace Breno.
Gastos com antipsicóticos atípicos, serviços ambulatoriais e hospitalares no tratamento da esquizofrenia: uma coorte de onze anos no Brasil / Wallace Breno Barbosa. – 2015.

115 f.: il.

Orientador: Augusto Afonso Guerra Júnior.

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

1. Esquizofrenia – Teses. 2. Esquizofrenia – Tratamento – Teses. 3. Esquizofrenia – Gastos – Teses. 4. Antipsicóticos atípicos – Teses. 5. Sistema Único de Saúde (Brasil) – Teses. I. Guerra Júnior, Augusto Afonso. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. III. Título.

CDD: 362.1042

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor

Prof. Jaime Arturo Ramírez

Vice-Reitora

Prof.^a Sandra Regina Goulart Almeida

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof. Rodrigo Antônio de Paiva Duarte

Pró-Reitor de Pesquisa

Prof.^a Adelina Martha dos Reis

FACULDADE DE FARMÁCIA

Diretor

Prof. Gerson Antônio Pianetti

Vice-Diretora

Prof.^a Leiliane André Amarin

Chefe do Departamento de Farmácia Social

Prof.^a Cristiane Aparecida Menezes de Pádua

Sub-Chefe do Departamento de Farmácia Social:

Prof.^a Marina Guimarães Lima

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

Coordenadora

Prof.^a Djenane Ramalho de Oliveira

Sub-Coordenador

Prof. Augusto Afonso Guerra Júnior

Colegiado do Programa

Prof.^a Djenane Ramalho de Oliveira

Prof.^a Cristina Mariano Ruas Brandão

Prof.^a Micheline Rosa Silveira

Prof.^a Juliana Alvares

Prof.^a Maria das Graças Braga Ceccato

Prof. Augusto Afonso Guerra Júnior

Prof.^a Eli Lola Gurgel Andrade

Prof.^a Mariângela Leal Cherchiglia

Discente Haliton Alves de Oliveira Júnior

Discente Denyr Jeferson Dutra Alecrim



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTENCIA
FARMACEUTICA

UFMG

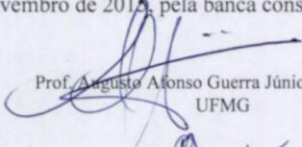
FOLHA DE APROVAÇÃO


GASTOS COM ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS, SERVIÇOS AMBULATORIAIS E HOSPITALARES NO TRATAMENTO DA ESQUIZOFRENIA: UMA COORTE DE ONZE ANOS NO BRASIL.

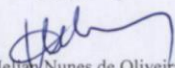
WALLACE BRENO BARBOSA

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

Aprovada em 13 de novembro de 2015, pela banca constituída pelos membros:


Prof. Augusto Afonso Guerra Júnior - Orientador
UFMG


Profa. Cristina Mariano Ruas Brandão
UFMG


Prof. Helton Nunes de Oliveira
UFMG

Belo Horizonte, 13 de novembro de 2015.

AGRADECIMENTOS E DEDICATÓRIA

A Deus, por ser a fonte de tudo.

À minha amada esposa, a quem dedico todo o meu esforço e compartilho a minha vida.

Às minhas eternas referências: mãe, avó Bernardina, avô Antônio e aos tios “irmãos”.

Ao Prof. Augusto Guerra pela oportunidade, dedicação, confiança, paciência e empreendedorismo.

Ao Prof. Francisco Acurcio pela receptividade, exemplo e confiança.

Aos professores e aos colegas do Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica pelo acolhimento, carinho e contribuição com o meu aprendizado.

A Juliana Costa e Lívia Lovato pela convivência, confiança e dedicação na conclusão deste trabalho.

Aos colegas Gustavo, Leo e Ramon, por contribuírem diuturnamente para que o banco de dados se transformasse em realidade.

À equipe do CCATES, em especial aos estagiários Bárbara, Élcio, Iliana, João Victor, Mário, Rebeka, Tasla, Vinícius e Wellington, e aos colaboradores da secretaria de Pós-Graduação, Silas e Ângela, pela disposição em sempre ajudar.

Aos pacientes com transtornos mentais, em especial àqueles com esquizofrenia, por me concederem o privilégio de aprender com um pouco de suas vidas e por não me deixarem esquecer que somos seres humanos.

Às grandes ideias empreendedoras e materializadas, que propulsionam minha vida: UFOP, UFMG e CCATES.

Ao meu filho Davi, ainda de poucas palavras, mas com grandes ensinamentos. Dedico este trabalho a você e peço desculpas pelas ausências.

“Lembramos continuamente, diante de nosso Deus e Pai, o que vocês têm demonstrado: o trabalho que resulta da fé, o esforço motivado pelo amor e a perseverança proveniente da esperança em nosso Senhor Jesus Cristo.”

1 Ts 1:3

APRESENTAÇÃO

O presente trabalho constitui Dissertação de Mestrado apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Universidade Federal de Minas Gerais, linha de pesquisa em Farmacoeconomia, para obtenção do grau de Mestre em Medicamentos e Assistência Farmacêutica. É apresentado no formato de Artigo Científico, conforme estabelecido no Regulamento do Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica, no seu Capítulo VI, Art. 59, Parágrafo 1º.

Esse estudo integra o projeto de investigação “Avaliação epidemiológica, econômica e de trajetórias assistenciais de procedimentos de alto custo no SUS: utilização de base de dados centrada no paciente a partir da integração de registros dos sistemas de informação em saúde”, que foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (Parecer nº 1.072.253 de 20 de maio de 2015).

Este volume contém:

1. Considerações iniciais: apresenta a fundamentação teórica, a partir de breve revisão da literatura;
2. Apresentação dos objetivos da dissertação que foram respondidos no artigo científico;
3. O artigo intitulado “Gastos com antipsicóticos atípicos, serviços ambulatoriais e hospitalares no tratamento da esquizofrenia: uma coorte de onze anos no Brasil” descreve os gastos dos pacientes diagnosticados com esquizofrenia, inseridos na base nacional de dados do Sistema Único de Saúde (SUS), enfocando os gastos com antipsicóticos atípicos e os serviços ambulatoriais e hospitalares durante o período de 01 de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2010. Estes gastos foram estratificados por procedimentos, entre eles os medicamentos especializados ou de alto custo, e categorias de procedimento. Posteriormente, os gastos individuais por categorias de procedimento foram estratificados por ano de acompanhamento e agrupados segundo o

antipsicótico atípico utilizado pelo paciente na entrada da coorte, considerando a intenção de tratar.

4. Considerações finais e conclusão: compreendem os aspectos críticos e relevantes do estudo, recomendações e aplicações em serviços de saúde;

5. Adendo: projeto de pesquisa apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

RESUMO DA DISSERTAÇÃO

Introdução: A esquizofrenia é um transtorno mental grave, crônico e debilitante. O tratamento da esquizofrenia é constituído, principalmente, da utilização de antipsicóticos e de terapias psicossociais. No Brasil, têm sido estimuladas práticas terapêuticas voltadas para a inclusão do paciente junto à comunidade e a sua desinstitucionalização. A estratégia visa substituir progressivamente a assistência no hospital psiquiátrico por outras alternativas e serviços no âmbito hospitalar, como as unidades psiquiátricas em hospital geral, e ambulatorial, como os Centros de Atenção Psicossocial (CAPS) e os Serviços de Residências Terapêuticas (RT). O Sistema Único de Saúde (SUS) fornece, além do tratamento hospitalar e ambulatorial, antipsicóticos típicos, ou de primeira geração (APG), e os antipsicóticos atípicos, ou de segunda geração (ASG). Estes são tratados como medicamentos especializados e dispensados para os pacientes após análise do cumprimento de requisitos contidos no protocolo clínico nacional específico. **Objetivo:** Descrever os gastos decorrentes da utilização de antipsicóticos atípicos e serviços ambulatoriais e hospitalares, por pacientes diagnosticados com esquizofrenia e atendidos pelo SUS, no Brasil, provenientes de uma coorte de janeiro de 2000 a dezembro de 2010. **Métodos:** Coorte nacional com base nos dados do Sistema de Informação Ambulatorial e do Sistema de Informação Hospitalar do SUS. Os gastos foram estratificados por procedimentos e categorias de procedimento. Posteriormente, calculamos o gasto mediano por categorias de procedimento, agrupamos segundo o antipsicótico atípico utilizado pelo paciente na entrada da coorte, considerando a intenção de tratar, e apresentamos estes gastos no período e por ano de acompanhamento. **Resultados:** Incluímos 241.079 pacientes, 50,3% do sexo masculino, idade média 45 anos; 66,1% residiam no sudeste e 1,7% no norte do Brasil; 19,1% dos pacientes começaram o tratamento em 2010 e 2,8% em 2000; 82,8% dos pacientes permaneceram com o medicamento de entrada na coorte; 40,7% dos pacientes utilizaram olanzapina, seguido por risperidona (40,5%), quetiapina (20,8%), ziprasidona (11,5%) e clozapina (7,2%). O gasto total da coorte foi R\$ 1.987.509.756,62; sendo que 82,9% dos gastos foram com medicamentos, 9,8% com hospitalizações e 7,3% com procedimentos ambulatoriais. Os

antipsicóticos atípicos representaram 77,7% dos gastos (mediana de R\$ 874,29), as hospitalizações psiquiátricas (6,6% e R\$ 1.815,20) e o acompanhamento psiquiátrico ambulatorial (5,6% e R\$ 513,01). A maior proporção dos gastos com medicamentos foi observada com olanzapina (56,3%). O acompanhamento psiquiátrico representou 74,9% dos gastos ambulatoriais e o tratamento em psiquiatria 66,9% dos gastos hospitalares. Os gastos medianos com antipsicóticos e hospitalizações psiquiátricas cresceram durante os anos de acompanhamento do estudo, ao contrário do observado no acompanhamento psiquiátrico ambulatorial. O gasto mediano da olanzapina como medicamento de entrada na coorte foi de R\$ 1.820,45, ziprasidona (R\$ 1.601,35), clozapina (R\$ 1.355,06), quetiapina (R\$ 1.040,09) e risperidona (R\$ 49,42). Os pacientes que utilizaram clozapina na entrada apresentaram maior mediana de gastos com hospitalizações psiquiátricas (R\$ 2.553,43) e com acompanhamento psiquiátrico ambulatorial (R\$ 626,60). **Conclusão:** Os antipsicóticos foram responsáveis pela maioria dos gastos no período. A olanzapina foi a mais utilizada, apresentando o maior gasto total e o maior gasto mediano dentre os antipsicóticos. As hospitalizações psiquiátricas responderam pelo maior gasto mediano e menor percentual de pacientes utilizando estes serviços, já o acompanhamento psiquiátrico ambulatorial obteve o menor gasto mediano. Os resultados deste estudo são relevantes e imprimem ao SUS a necessidade de otimizar os seus gastos, estimulando o uso racional dos antipsicóticos e maior utilização dos serviços psiquiátricos ambulatoriais.

Palavras chaves: Esquizofrenia, gastos com esquizofrenia, antipsicóticos atípicos, Sistema Único de Saúde.

ABSTRACT

Introduction: Schizophrenia is a serious, chronic and debilitating mental disorder. Treatment of schizophrenia consists primarily of using antipsychotics and psychosocial therapies. In Brazil, they have been stimulated therapeutic practices aimed at the inclusion of the patient in the community and its institutionalization. The strategy is progressively take over care at the psychiatric hospital for other alternatives and services in hospitals, such as psychiatric units in general hospitals, and outpatient care, as the Centers for Psychosocial Care (CAPS) and the Therapeutic Residences Services (RT). The Brazilian Public Health System (SUS) provides, in addition to hospital and outpatient treatment, typical antipsychotics, or first-generation (FGA), and atypical antipsychotics, or second generation (SGA). The ASG are treated as specialized medicines and dispensed to patients after analysis of compliance with requirements contained in the specific national clinical protocol. **Objective:** To describe the costs with the use of atypical antipsychotics and outpatient and hospital services for patients diagnosed with schizophrenia and attended by SUS, in Brazil, from a cohort from January 2000 to December 2010. **Methods:** National Cohort based on data from the SUS Outpatient Information System and Hospital Information System. Spending was stratified by procedures and categories of procedures. Subsequently, we calculate the median spending by categories of procedures, grouped according to the atypical antipsychotic used by the patient in the cohort entry, considering the intention to treat, and present these spending in the period and year of follow-up. **Results:** We included 241,079 patients, 50.3% male, mean age 45 years; 66.1% lived in the southeast and 1.7% in northern Brazil; 19.1% of patients started treatment in 2010 and 2.8% in 2000; 82.8% of patients remained with the input medicament in the cohort; 40.7% of patients used olanzapine, risperidone (40.5%), quetiapine (20.8%), and ziprasidone (11.5%) and clozapine (7.2%). The total cohort spent was BRL 1,987,509,756.62; whereas 82.9% of spending was with drugs, 9.8% with hospitalizations and to 7.3% with outpatient procedures. Atypical antipsychotics accounted for 77.7% of spending (median of BRL 874.29), psychiatric hospitalizations (6.6% to BRL 1,815.20) and outpatient psychiatric care (5.6% to BRL 513.01). The largest proportion of spending on drugs was

observed with olanzapine (56.3%). The psychiatric care accounted for 74.9% of outpatient expenditures and treatment in psychiatry 66.9% of hospital expenses. The median spending antipsychotics and psychiatric hospitalization increased during the study period, on the other hand spending on outpatient psychiatric monitoring reduced. The median cost of olanzapine as an entry product in the cohort was BRL 1,820.45, ziprasidone (BRL 1,601.35), clozapine (BRL 1,355.06), quetiapine (BRL 1,040.09) and risperidone (BRL 49.42). Patients who used clozapine at the entrance had higher median spending on psychiatric hospitalizations (BRL 2,553.43) and outpatient psychiatric care (BRL 626.60). **Conclusion:** Antipsychotic were responsible for most of the expenses in the period. Olanzapine was the most used, with the highest total expenditure and the biggest median spending among antipsychotics. Psychiatric hospitalizations account for higher median spending and lower percentage of patients using these services, already outpatient psychiatric care had the lowest median spending. The results of this study are relevant and print the SUS the need to optimize their spending, encouraging the rational use of antipsychotics and increased use of outpatient psychiatric services.

Key words: Schizophrenia, spending schizophrenia, atypical antipsychotics, Brazilian Public Health System.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Fases da esquizofrenia.....19

ARTIGO

Figura 1: Evolução A) do gasto mediano e do B) percentual de pacientes relativo à utilização de medicamentos antipsicóticos, acompanhamento psiquiátrico ambulatorial e hospitalização psiquiátrica e C) do percentual de pacientes relativo à utilização de acompanhamento psiquiátrico ambulatorial e hospitalização psiquiátrica, durante o período da coorte. Brasil, 2000-2010..... 49

Figura 2: Evolução A) do gasto mediano dos antipsicóticos atípicos B) do acompanhamento psiquiátrico em nível ambulatorial e C) da hospitalização psiquiátrica, por antipsicótico de entrada na coorte, durante o período de acompanhamento da coorte. Brasil, 2000-2010. 52

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1. Sintomas a serem considerados nos critérios diagnósticos para esquizofrenia ou episódio esquizofrênico, conforme CID-10.....	21
Quadro 2. Antipsicóticos de primeira geração e de segunda geração disponíveis no Sistema Único de Saúde.....	23
Quadro 3. Alguns efeitos adversos de antipsicóticos comumente utilizados. ..	24
Quadro 4. Antipsicóticos listados na Tabela Descritiva do SIA/SUS, grupo 36, subgrupo 08, definido pela Portaria GM/MS nº 1.318/2002.....	28
Quadro 5. Medicamentos contemplados pelas Portarias SAS/MS nº 345 de 14/05/2002 e nº 846 de 31/10/2002 - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Esquizofrenia.	32
Quadro 6. Investimentos financeiros e participação relativa no financiamento do CMDE, em 2008, estratificados por esfera de gestão.	33
Quadro 7. Impacto financeiro de cada antipsicótico padronizado no CMDE, em relação ao orçamento total empregado pelo SUS para seu financiamento, no ano de 2008.....	35

ARTIGO

Tabela 1: Características dos pacientes com diagnóstico de esquizofrenia que utilizaram antipsicóticos atípicos pelo Sistema Único de Saúde. Brasil, 2000 a 2010 (n= 241.079).	44
Tabela 2: Gasto total e percentual de pacientes por procedimentos utilizados, estratificados por medicamentos especializados e procedimentos ambulatoriais e hospitalares, durante o período de acompanhamento da coorte. Brasil, 2000-2010.....	47
Tabela 3: Distribuição dos gastos total e mediano e número de pacientes por categorias de procedimento, durante o período de acompanhamento da coorte. Brasil, 2000-2010.....	48
Tabela 4: Distribuição dos gastos medianos e percentual de pacientes, estratificados por categoria de procedimento, agrupado por medicamento de entrada na coorte, durante o período de acompanhamento da coorte. Brasil, 2000-2010.....	51

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIH	Autorização de Internação Hospitalar
APAC	Autorização de Procedimento Ambulatorial de Alta Complexidade
APG	Antipsicótico de Primeira Geração
ASG	Antipsicótico de Segunda Geração
BPA	Boletim de Procedimento Ambulatorial
CAPS	Centro de Atenção Psicossocial
CBAF	Componente Básico da Assistência Farmacêutica
CEAF	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
CID-10	Classificação Internacional de Doenças – décima edição
CMDE	Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional
CPF	Cadastro de Pessoa Física
cpr	Comprimido
DATASUS	Departamento de Informática do SUS
DF	Distrito Federal
GM	Gabinete do Ministro
LME	Laudo para Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos
MEC	Ministério da Educação e Cultura
mg	Miligrama
MG	Minas Gerais
MPAS	Ministério da Previdência e Assistência Social
MS	Ministério da Saúde
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PNAF	Política Nacional de Assistência Farmacêutica

RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
RT	Residência Terapêutica
SAS	Secretaria de Assistência a Saúde
SEP	Sintoma Extrapiramidal
SES	Secretaria Estadual de Saúde
SIA	Sistema de Informação Ambulatorial
SNC	Sistema Nervoso Central
SUS	Sistema Único de Saúde
UBS	Unidade Básica de Saúde

SUMÁRIO

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS	18
1.1 Esquizofrenia.....	18
1.1.1 Epidemiologia	19
1.1.2 Diagnóstico.....	20
1.1.3 Tratamento	21
1.1.4 Farmacoterapia	23
1.2 Do excepcional ao Componente Especializado da Assistência Farmacêutica	25
1.2.1 Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas	30
1.2.2 Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para esquizofrenia	32
1.2.3 Perfil da população atendida e gastos no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.....	33
1.3 A saúde mental e a reforma psiquiátrica	35
2 OBJETIVOS	38
2.1 Objetivo geral	38
2.2 Objetivos específicos.....	38
3 ARTIGO.....	39
3.1 Resumo	39
3.2 Introdução	40
3.3 Métodos.....	41
3.4 Resultados	43
3.5 Discussão.....	53
3.6 Conclusão.....	59
3.7 Referências	61
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	64
5 CONCLUSÕES	67
6 REFERÊNCIAS	68
ADENDO 1 - Projeto de Pesquisa	72

ANEXO 1: Ata do Exame de Qualificação	112
ANEXO 2: Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG	113
ANEXO 3: Comprovante de Submissão do Artigo	114

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

1.1 Esquizofrenia

A esquizofrenia é um transtorno mental grave, duradouro e debilitante, que pode surgir de forma abrupta ou, mais frequentemente, de maneira insidiosa. Suas causas permanecem desconhecidas, mas há consenso em atribuir a sua origem a fatores genéticos e ambientais, que podem estar associados a um aumento no risco de desenvolver a doença (SILVA, 2006).

Cada indivíduo desenvolve uma combinação única de sintomas e experiências, que variam de acordo com as circunstâncias que lhe cercam (NICE, 2014). Os primeiros sinais e sintomas da esquizofrenia geralmente aparecem durante a adolescência ou início da idade adulta e, embora não possua um sintoma específico, caracteriza-se pela presença de sintomas positivos (alucinações, delírios, catatonia, agitação e desconfiança) e sintomas negativos (retraimento social, redução das expressões emocionais, do pensamento e da fala) (APA, 2004; FALKAI *et al*, 2006). A esquizofrenia pode ser vista como uma doença que se desenvolve em fases (Figura 1).

O curso da esquizofrenia é variável. A maioria das pessoas se recupera da fase inicial aguda, sendo que apenas 14 a 20% o fazem totalmente, enquanto as demais apresentam recidivas ou episódios recorrentes. Assim, alguns indivíduos têm experiências perturbadoras de forma breve, enquanto outros vivem com estas experiências por meses ou anos. Quando se considera um prazo maior, até 15 anos, mais da metade das pessoas diagnosticadas tem dificuldades episódicas ao invés de contínuas (NICE, 2014).

Desta forma, a ideia de conceituar a esquizofrenia como uma doença unitária é limitada pela sua heterogeneidade clínica, patológica e etiológica, além das similaridades de sinais e sintomas com vários outros transtornos psicóticos, levando a uma sobreposição de síndromes e diagnósticos (KESHAVAN *et al*, 2011).

Figura 1: Fases da esquizofrenia.

Fonte: (APA, 2004; FALKAI *et al*, 2006).

1.1.1 Epidemiologia

A esquizofrenia ocorre em todas as populações com uma prevalência de 1,4 a 4,6 para cada 1000 pessoas e uma incidência de 0,16 a 0,42 para cada 1000 pessoas (JABLENSKY, 2000). Uma revisão realizada por Messias *et al* (2007) encontrou uma prevalência de 2,7 a 8,3 para cada 1000 pessoas no mundo e McGrath (2005), considerando estudos de 25 países, encontrou taxas de incidência entre 7,7 a 43,0 para cada 100.000 pessoas.

O começo da esquizofrenia é mais precoce no homem do que na mulher (APA, 2013) e o seu curso é mais grave no sexo masculino (ALEMAN *et al*, 2003). De um modo geral, não há consistência de possíveis diferenças na prevalência da esquizofrenia entre os sexos (APA, 2013), mas a relação de risco de desenvolver a doença é de 1,42 para os homens (IC 95% 1,30 – 1,56) em relação às mulheres (ALEMAN *et al*, 2003).

No Brasil, foram encontradas prevalências de 1 a 3% da população para distúrbios delirantes como esquizofrenia, manias e outros quadros psicóticos em um estudo de 1997 realizado em três capitais (ALMEIDA FILHO *et al*, 1997). Em São Paulo, Andrade *et al* (2002) encontrou uma prevalência de 0,8% em 12 meses para psicoses não afetivas e Menezes *et al* (2007) encontraram uma incidência de 15,8 para cada 100.000 pessoas ano (IC 95% 14,3 – 17,6) para psicose. Dos pacientes que participaram deste estudo, 39,2% cumpriram os critérios de diagnóstico de esquizofrenia ou de desordens esquizofrênicas.

De acordo com McGrath *et al* (2008), pacientes com esquizofrenia tem de duas a três vezes mais riscos de morrer que a população em geral. Além de apresentarem taxas elevadas de mortalidade, estes indivíduos possuem significativa redução da expectativa de vida em decorrência de mortes por causas naturais e por não-naturais (MOGADOURO *et al*, 2009). Ganho de peso, diabetes, síndrome metabólica, doenças pulmonares e cardiovasculares são mais comuns na esquizofrenia e, entre os pacientes, estima-se que 5 a 6% se suicidam, 20% tentam contra a própria vida e um número muito maior tem ideias suicidas (APA, 2013).

1.1.2 Diagnóstico

O diagnóstico da esquizofrenia é clínico e, considerando os critérios da CID-10 (Classificação Internacional de Doenças – décima revisão), depende da ocorrência de pelo menos uma das síndromes, sinais e sintomas de maior hierarquia ou pelo menos dois grupos dos sinais e sintomas de menor hierarquia (Quadro 1), devendo estar presentes durante a maior parte do tempo no último mês ou por algum tempo durante a maioria dos dias (BRASIL, 2013).

Além disso, o diagnóstico não deve ser feito na presença de sintomas depressivos ou maníacos, a menos que seja claro que os sintomas sejam anteriores à perturbação afetiva (BRASIL, 2013) e nem deve ser diagnosticada na presença de doença cerebral manifesta (FALKAI *et al*, 2006) ou durante a intoxicação, dependência ou abstinência relacionada a álcool ou drogas (BRASIL, 2013).

Quadro 1. Sintomas a serem considerados nos critérios diagnósticos para esquizofrenia ou episódio esquizofrênico, conforme CID-10.

SINTOMAS DE MAIOR HIERARQUIA

- ✓ eco, inserção, roubo ou irradiação de pensamento;
- ✓ delírios de controle, influência ou passividade, claramente relacionados ao corpo ou a movimentos dos membros ou a pensamentos, ações ou sensações específicos, percepção delirante;
- ✓ vozes alucinatórias fazendo comentários sobre o comportamento do paciente ou discutindo entre si, ou outros tipos de vozes alucinatórias advindas de alguma parte do corpo;
- ✓ delírios persistentes de outros tipos que sejam culturalmente inapropriados e completamente impossíveis (por exemplo, ser capaz de controlar o tempo ou estar em comunicação com alienígenas).

SINTOMAS DE MENOR HIERARQUIA

- ✓ alucinações persistentes, de qualquer modalidade, quando ocorrerem todos os dias, por pelo menos um mês, quando acompanhadas por delírios (os quais podem ser superficiais ou parciais), sem conteúdo afetivo claro ou quando acompanhadas por ideias superestimadas persistentes;
- ✓ neologismos, interceptações ou interpolações no curso do pensamento, resultando em discurso incoerente ou irrelevante;
- ✓ comportamento catatônico, tal como excitação, postura inadequada, flexibilidade cêrea, negativismo, mutismo e estupor;
- ✓ sintomas "negativos", tais como apatia marcante, pobreza de discurso, embotamento ou incongruência de respostas emocionais (deve ficar claro que tais sintomas não são decorrentes de depressão ou medicamento antipsicótico).

Fonte: adaptado de Brasil, 2013 e Falkai *et al*, 2006

Salienta-se, portanto, que o diagnóstico da esquizofrenia é um processo e não um evento único, apresentando enormes implicações para o planejamento do tratamento de curto e longo prazo. À medida que novas informações estejam disponíveis sobre o paciente e seus sintomas, o diagnóstico deve ser reavaliado e, se necessário, o plano de tratamento poderá ser modificado (APA, 2004).

1.1.3 Tratamento

A esquizofrenia é uma condição heterogênea, que tem curso e desfecho variados, afetando muitos aspectos da vida do paciente. O cuidado com a maioria das pessoas que apresenta este transtorno envolve esforços múltiplos e uma abordagem de equipe multidisciplinar para reduzir a frequência, a duração e a gravidade dos episódios, a morbidade e a mortalidade da doença e melhorar o funcionamento psicossocial, a independência e a qualidade de vida destes indivíduos (HASAN *et al*, 2013).

O tratamento da esquizofrenia requer a plena compreensão do paciente, quando possível, quanto as suas necessidades e metas, conflitos e defesas, mecanismos de superação e recursos disponíveis. Além disso, todas as pessoas envolvidas no tratamento precisam entender que os fatores biológicos, interpessoais, sociais e culturais exercem influência na recuperação do paciente (HASAN *et al*, 2012).

As metas e as estratégias de tratamento variam de acordo com a fase e a gravidade da doença. Na fase aguda, os principais objetivos são: desenvolver um acordo com o paciente e sua família, evitar danos, controlar o comportamento anormal, reduzir a gravidade da psicose e dos sintomas associados (agitação, agressão, sintomas negativos e afetivos), determinar e tratar os fatores que levaram à ocorrência do episódio agudo e proporcionar um retorno rápido ao melhor nível de funcionamento pré-mórbido. Atenção especial deve ser dada à presença de ideação, intenção ou planejamento suicida e à presença de alucinações imperativas (APA, 2004; HASAN *et al*, 2012).

Durante a fase de estabilização, os principais objetivos do tratamento são facilitar a redução contínua dos sintomas, consolidar a remissão e promover o processo de recuperação. Já na fase estável, considera-se: garantir que a remissão ou o controle dos sintomas seja mantido e que o paciente mantenha ou melhore o seu nível de funcionamento e a sua qualidade de vida, prevenir as recaídas e assegurar o monitoramento para que não ocorram efeitos adversos provenientes do tratamento instituído (APA, 2004; HASAN *et al*, 2013).

Muitos dos avanços no tratamento da esquizofrenia vieram do reconhecimento das complexidades das manifestações e as diferentes fases da doença. Possibilitando, portanto, o desenvolvimento de estratégias que visam os aspectos específicos da esquizofrenia, influenciando no planejamento e na seleção do tratamento, na escolha do medicamento e da sua dosagem (APA, 2004).

1.1.4 Farmacoterapia

Os antipsicóticos tem se destacado no tratamento da esquizofrenia nos últimos cinquenta anos. Inicialmente prescritos para o tratamento de estados psicóticos agudos, a sua subsequente utilização para prevenir recaídas conduziu à utilização desses medicamentos para o tratamento em longo prazo (NICE, 2014).

Apesar de algumas pesquisas questionarem a generalização dos antipsicóticos devido às suas diferenças na eficácia, nos efeitos adversos e em outras propriedades farmacológicas (LEUCHT *et al*, 2009), estes medicamentos ainda permanecem classificados como antipsicóticos de primeira geração (APG) e antipsicóticos de segunda geração (ASG) ou típicos e atípicos, respectivamente (APA, 2004). (Quadro 2)

Quadro 2. Antipsicóticos de primeira geração e de segunda geração disponíveis no Sistema Único de Saúde.

ANTIPSICÓTICOS DISPONÍVEIS NO SUS	
APG	Clorpromazina
	Haloperidol
ASG	Clozapina
	Quetiapina
	Risperidona
	Olanzapina
	Ziprasidona

Fonte: adaptado de Brasil, 2010

De um modo geral, os APG são caracterizados por bloquear os receptores dopaminérgicos no sistema nervoso central (SNC). Estes medicamentos são mais eficazes no tratamento dos sintomas positivos em relação aos sintomas negativos, mas frequentemente resultam em efeitos adversos como sedação,

rigidez muscular, tremores, ganho de peso e sintomas extrapiramidais (SEP) (FRANK *et al*, 2004).

Já os ASG são caracterizados por bloquearem, entre outros, os receptores dopaminérgicos e serotoninérgicos no SNC. Possuem eficácia similar aos APG para sintomas positivos e eficácia superior para sintomas negativos. A redução ou ausência dos SEP tem sido uma das maiores vantagens destes medicamentos. No entanto, a incidência de efeitos adversos como sedação, ganho de peso, arritmias e os impactos sobre os níveis de glicose e colesterol tem ocorrido entre os atípicos (JIBSON & TANDON, 1998).

A clozapina foi o primeiro medicamento classificado como atípico e sua utilização tem sido direcionada para os casos de esquizofrenia refratária aos demais antipsicóticos, pois apesar de possuir propriedades parecidas com os demais ASG, como a redução ou ausência dos SEP, a clozapina está associada ao surgimento da agranulocitose, um grave efeito adverso (FRANK *et al*, 2004). (Quadro 3).

Quadro 3. Alguns efeitos adversos de antipsicóticos comumente utilizados.

Efeitos adversos	APG			ASG		
	Haloperidol	Clozapina	Olanzapina	Quetiapina	Risperidona	Ziprasidona
Acatisia	+++	0	0/(+)	0/(+)	0/++	0/(+)
Discinesia tardia	+++	0	(+)	?	(+)	?
Convulsões	+	++	0	0	0	0
Prolongamento de QT	+	(+)	(+)	(+)	(+)	++
Anormalidades com glicose	(+)	+++	+++	++	++	0
Anormalidades com lipídios	(+)	+++	+++	++	++	0
Constipação	+	+++	++	+	++	0
Hipotensão	++	(+)	(+)	++	++	0
Agranulocitose	0/(+)	+	0/(+)	0/(+)	0/(+)	0/(+)
Ganho de peso	+	+++	+++	++	++	(+)
Elevação de prolactina	+++	0	(+)	(+)	++	0
Galactorréia	++	0	+	0	++	0
Dismenorréia	++	0	+	(+)	++	(+)
Sedação	+	+++	+ / ++	++	+	0/(+)
Síndrome Neuroléptica Maligna	+	(+)	(+)	(+)	(+)	?

Fonte: adaptado de Hasan *et al*, 2012

0: nenhum risco; (+): ocasionalmente, pode não ser diferente ao placebo; +: suave (menos 1%); ++: às vezes (menos 10%); +++: frequentemente (>10%); ?: falta de dados. Ganho de pesos durante 6-10 semanas: +: baixo (0-1,5kg); ++: médio (1,5-3kg); +++: alto (>3kg).

Os eventos adversos são um aspecto crucial do tratamento, porque muitas vezes determinam a escolha ou a suspensão do medicamento. Sendo assim, a seleção do fármaco deve ser frequentemente guiada pela experiência prévia do paciente e do clínico, que, juntamente com familiares e cuidadores, precisam identificar as possíveis barreiras existentes e auxiliar o paciente na adesão ao tratamento (APA, 2004).

Um estudo realizado por Svanum *et al* (2009) ressalta o valor clínico da adesão à terapia medicamentosa e o quanto este fenômeno é dinâmico. De acordo com este estudo, a orientação e a conscientização do paciente quanto à importância da sua adesão está associado a um menor risco de internação psiquiátrica e a uma maior otimização e disponibilização dos serviços ambulatoriais da saúde mental.

Além dos medicamentos citados, outras classes farmacêuticas, psicoativas ou não, também são comumente adicionadas à farmacoterapia para tratar os sintomas residuais, as comorbidades e os efeitos adversos dos antipsicóticos. Os antidepressivos, por exemplo, são indicados para o tratamento dos transtornos obsessivos compulsivos apresentados por alguns pacientes com esquizofrenia e os antiparkinsonianos são empregados no tratamento de SEP, como a acatisia e discinesia tardia, provocados por alguns antipsicóticos (APA, 2004).

Apesar dos avanços farmacológicos, o tratamento da esquizofrenia permanece desafiador e os resultados abaixo do esperado ainda são muito frequentes, levando a um debate sobre em quais situações e para quais pacientes os APG e os ASG devem ser considerados (KANE e CORREL, 2010).

1.2 Do excepcional ao Componente Especializado da Assistência Farmacêutica

O Sistema Único de Saúde (SUS) está organizado estruturalmente visando garantir o acesso aos medicamentos para tratamento ambulatorial dos agravos presentes na população brasileira. A União, por meio do Ministério da Saúde (MS), possui o papel de coordenar a Política Nacional de Saúde, sendo parte integrante a Política Nacional de Assistência Farmacêutica (PNAF), cujos

objetivos são garantir o acesso e promover o uso racional dos medicamentos (BRASIL, 2014).

As ações em saúde no SUS estão alocadas na forma de blocos de financiamento específicos, de acordo com os seus objetivos e características. No campo da Assistência Farmacêutica, pautada pela PNAF, as ações estão definidas no quarto bloco, que se divide em três Componentes: Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF); Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (BRASIL, 2007) e Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF). Cada Componente possui características próprias em termos de abrangência, objetivos, responsabilidades federativas pelo financiamento, implementação, avaliação e monitoramento (BRASIL, 2009; 2014).

O CBAF objetiva disponibilizar medicamentos para agravos mais prevalentes na população (como diabetes e hipertensão arterial sistêmica) e é financiado com recursos tripartite (União, estados e municípios). Sendo os medicamentos adquiridos, na sua maioria, pelos municípios e dispensados aos usuários nas Unidades Básicas de Saúde (UBS) (BRASIL, 2014).

O Componente Estratégico objetiva disponibilizar medicamentos para tratamento de agravos endêmicos característicos do país (como tuberculose, esquistossomose e doenças sexualmente transmissíveis/AIDS) e é financiado exclusivamente pelo MS por meio de aquisições centralizadas dos medicamentos e dispensados aos usuários por meio das UBS ou das Secretarias Estaduais de Saúde (SES) (BRASIL, 2014).

Já o CEAF objetiva garantir os medicamentos para agravos crônicos, cujos custos de tratamento são mais elevados. O seu financiamento é de responsabilidade da União, estados e Distrito Federal (DF) e estes medicamentos são dispensados nas UBS ou nas SES (BRASIL, 2014).

O CEAF substituiu, em 1º de março de 2010, o Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional (CMDE), que surgiu da evolução de um Programa para medicamentos excepcionais estabelecido em 1982, por meio da Portaria Interministerial nº 3 MPAS/MS/MEC, de 15 de dezembro, e se referia a

medicamentos que não estivessem na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) (BRASIL, 1982; 2010).

A primeira lista de medicamentos considerados excepcionais foi estabelecida na Portaria nº 142, de 06 de outubro de 1993, da Secretaria de Assistência à Saúde (SAS) do MS. Nesta lista constavam a ciclosporina e a eritropoetina humana (BRASIL, 1993), indicados para tratamento dos pacientes transplantados e portadores de doenças renais crônicas, respectivamente, o que permitiu a constituição de elencos formais de medicamentos que, sem um conceito claramente definido, foram ampliados ao longo do tempo (BRASIL, 2010).

Assim, em 1996, a Portaria SAS/MS nº 204, de 06 de novembro, ampliou o elenco de medicamentos excepcionais, passando para 32 fármacos em 55 apresentações farmacêuticas diferentes, incluindo os antipsicóticos clozapina (comprimido de 100mg) e risperidona (comprimidos de 1 e 2mg) e definiu alguns critérios para a sua dispensação, como o formulário de Solicitação de Medicamentos Excepcionais onde deveria constar a indicação terapêutica do medicamento (BRASIL, 1996a).

Pode-se dizer que o marco regulatório para os medicamentos excepcionais foi a publicação da Portaria nº 1.318, de 23 de julho de 2002, do Gabinete do Ministro (GM) do MS que, além de ampliar o elenco de medicamentos excepcionais para 101 fármacos em 226 apresentações farmacêuticas distintas, incluiu no grupo 36 (medicamentos) da Tabela Descritiva do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS) um conjunto de procedimentos (e não uma simples lista de medicamentos) considerados excepcionais (BRASIL, 2002a). Um procedimento era caracterizado pelo nome do fármaco aliado a alguns atributos como o CID-10 (BRASIL, 2010). (Quadro 4).

Esta Portaria ainda estabeleceu que a dispensação dos medicamentos existentes em seu anexo deveriam ser mediante os critérios de diagnóstico, indicação e tratamento, inclusão e exclusão, esquemas terapêuticos, monitorização/acompanhamento e demais parâmetros contidos nos Protocolos

e Diretrizes Terapêuticas, estabelecidos pela SAS para os Medicamentos Excepcionais (BRASIL, 2002a).

Quadro 4. Antipsicóticos listados na Tabela Descritiva do SIA/SUS, grupo 36, subgrupo 08, definido pela Portaria GM/MS nº 1.318/2002.

CID-10	ANTIPSIKÓTICOS	DOSE (cpr)
F20.0	Clozapina	25mg
		100mg
F20.1	Quetiapina	25mg
F20.2		100mg
F20.3		200mg
F20.4	Risperidona*	1mg
F20.5		2mg
F20.6	Olanzapina*	5mg
F20.8		10mg
	Ziprasidona	40mg
		80mg

Fonte: adaptado de Brasil, 2002a

* Também poderia ser dispensado para o CID-10 F29 (Psicose não orgânica não especificada)

Em 2006, a Portaria GM/MS nº 2.577 de 27 de outubro aprovou o CMDE, que se caracterizava como uma estratégia da Política de Assistência Farmacêutica, e teve como objetivo disponibilizar medicamentos no âmbito do SUS para tratamento de doenças raras ou de baixa prevalência, desde que possuíssem indicação de uso de medicamentos de alto valor unitário ou que, em caso de uso crônico ou prolongado, fosse um tratamento de custo elevado (BRASIL, 2006).

O elenco de medicamentos na aprovação do CMDE era composto de 104 fármacos, em 223 apresentações farmacêuticas, distribuídos em diferentes procedimentos para 76 doenças. Não houve alteração em relação aos antipsicóticos utilizados para o tratamento da esquizofrenia, permanecendo os cinco fármacos, em 11 apresentações (BRASIL, 2010).

Após inúmeras interpretações e questionamentos sobre o que realmente significava o termo “medicamentos excepcionais” e, posteriormente, “medicamentos de dispensação excepcional ou de alto custo”, foi publicada a Portaria GM/MS nº 2.981, de 26 de novembro de 2009, regulamentando e aprovando o CEAF. Este Componente objetiva aprimorar estes conceitos, incorporar medicamentos, ampliar a cobertura de medicamentos para doenças e o acesso aos medicamentos pelos usuários do SUS (BRASIL, 2009; 2010).

O termo “especializado” aprimorou os conceitos praticados anteriormente e refere-se a todas as ações de saúde necessárias para o cuidado dos pacientes (BRASIL, 2014). Esta expressão baseou-se na garantia do tratamento integral, na forma de linhas de cuidado, de todas as doenças contempladas no respectivo Componente (BRASIL, 2010).

Com relação à incorporação de medicamentos no âmbito do CEAF, a Portaria GM/MS nº 2.981/2009 apresenta de maneira mais transparente estas regras, após uma definição mais precisa do conceito proposto para o Componente e da formalização da Comissão de Incorporação de Tecnologias em Saúde no MS como instância responsável para análise das demandas por incorporação, exclusão, substituição ou ampliação de cobertura de medicamentos já padronizados (BRASIL, 2009; 2010).

Em se tratando de cobertura e acesso, o CEAF trouxe consigo um elenco de 147 fármacos em 314 apresentações farmacêuticas e passou a atender 79 doenças (BRASIL, 2010). Além disso, foram definidas as normas de acesso ao Componente e os grupos de financiamento, com reponsabilidades partilhadas entre União, estados e municípios (BRASIL, 2009).

Portanto, o CEAF foi definido como uma estratégia de acesso a medicamentos no âmbito do SUS, caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), publicados pelo MS (BRASIL, 2009). E ainda, foi desvinculado do tratamento medicamentoso o custo individual do medicamento e o seu caráter de excepcionalidade, o que favoreceu a divisão de responsabilidades pelo seu financiamento entre os entes federados e o aprimoramento das suas formas e fluxos para incorporação (BRASIL, 2010).

O acesso aos medicamentos do CEAF é feito mediante abertura de um processo administrativo pelo paciente ou responsável na unidade de saúde designado pelo gestor estadual. Esse processo contém informações cadastrais do paciente, como o número do Cadastro de Pessoa Física (CPF), comprovante de residência, documentos que comprovem a necessidade do

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

Essa documentação é analisada por um avaliador independente e o processo pode ser deferido, indeferido ou devolvido para esclarecimentos, de acordo com critérios estabelecidos pelo PCDT. Em caso de deferimento, o LME origina uma Autorização de Procedimento Ambulatorial de Alta Complexidade/Custo (APAC) (BRASIL, 2010).

Em 1996 foi implantado a APAC. Um instrumento específico para autorização, cobrança e informações gerenciais dos procedimentos de Alta Complexidade/Custo e do fornecimento de Medicamentos Excepcionais realizados pelas unidades prestadoras de serviços cadastradas no SIA/SUS. Inicialmente, a APAC foi utilizada para os procedimentos da Terapia Renal Substitutiva e se caracterizava pela necessidade de identificação dos pacientes por meio do CPF (BRASIL, 1996b).

Em 1999, a Portaria SAS/MS nº 409, de 05 de agosto, ampliou a sistemática de APAC para todos os medicamentos excepcionais e estabeleceu os procedimentos para o seu fornecimento. Manteve o controle individualizado dos pacientes pelo CPF, instituiu o uso da CID-10 para identificação da doença e, entre outros, estabeleceu as quantidades máximas para todos os procedimentos (BRASIL, 1999). Mensalmente, as SES enviam ao Departamento de Informática do SUS (DATASUS) as informações, via APAC, dos procedimentos autorizados. Após consolidação, os dados são disponibilizados pelo MS.

1.2.1 Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

Os primeiros PCDT, seis no total, foram publicados em 2000 e 2001 com a finalidade de recomendar a utilização de medicamentos de alto custo ou excepcionais e se preocupavam apenas com as questões relacionadas ao medicamento. Apenas em 2002, com a publicação da Portaria GM/MS nº 1.318, houve a vinculação entre o preenchimento dos critérios previstos nos PCDT com a efetiva dispensação dos medicamentos excepcionais (BRASIL, 2002; 2014).

Como a maioria das doenças contempladas pela Portaria GM/MS nº 1.318 não dispunha de protocolos, a própria Portaria estabeleceu que os PCDT ainda em consulta pública deveriam ser observados pelas SES e DF no momento da dispensação dos medicamentos e concedeu autonomia para os gestores estaduais definirem as regras de dispensação, caso ainda não tivesse PCDT publicado e nem consulta pública submetida (BRASIL, 2002a). Até o ano de 2006, haviam 47 PCDT, incluindo o protocolo para esquizofrenia refratária (BRASIL, 2010).

Ainda na aprovação do CMDE, em 2006, não havia PCDT para todas as doenças contempladas pelo Componente, o que gerou a permanência daquelas orientações da Portaria GM/MS nº 1.318/2002 quanto ao procedimento para as doenças que não possuísem seus protocolos aprovados (BRASIL, 2002a; 2006). Considerando todos os PCDT válidos, incluindo as consultas públicas, até 2008 haviam 53 PCDT vigentes (BRASIL, 2010).

Já em 2009, com a aprovação do CEAF, ficou estabelecido que somente os PCDT publicados em versão final pelo MS teriam validade, o que favoreceu a gestão do Componente, desde a incorporação de novos medicamentos até a sua disponibilidade para o usuário do SUS, e a consequente manutenção das linhas de cuidado definidas nos protocolos (BRASIL, 2009).

Os PCDT no contexto do CEAF tornaram-se ferramentas importantes, pois foram construídos na lógica da integralidade do tratamento medicamentoso, visando tornar transparentes as linhas de cuidados assistenciais para cada doença, em todas as suas fases evolutivas, desde o início na atenção básica (BRASIL, 2010).

Reconhecendo, portanto, a importância dos PCDT para proporcionar o uso racional dos medicamentos e para uniformizar os métodos de diagnósticos e monitoramento, a partir das melhores evidências disponíveis, o MS constituiu um grupo de trabalho sob a coordenação da SAS para revisão permanente dos PCDT (BRASIL, 2010). Assim, para cada doença ou agravo, o PCDT passou a definir os critérios de diagnóstico, os critérios para elegibilidade dos pacientes e

toda a linha de cuidado do tratamento medicamentoso no âmbito do SUS (BRASIL, 2014).

Desta forma, de 2009 até agosto de 2014, foram publicados 89 PCDT, sendo que 59 foram revisões de publicações anteriores. A esquizofrenia, por exemplo, teve seu PCDT revisado e aprovado pela Portaria SAS/MS nº 364 de 09/04/2013 (BRASIL, 2013; 2014).

1.2.2 Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para esquizofrenia

O primeiro protocolo para esquizofrenia refratária foi aprovado pela Portaria SAS/MS nº 345, de 14 de maio de 2002 e posteriormente revogado pela Portaria SAS/MS nº 846 de 31 de outubro de 2002, que incluiu o antipsicótico ziprasidona no elenco (Quadro 5) (BRASIL, 2002b; 2002c). Este estudo foi realizado durante a vigência destes dois PCDT.

Quadro 5. Medicamentos contemplados pelas Portarias SAS/MS nº 345 de 14/05/2002 e nº 846 de 31/10/2002 - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Esquizofrenia.

ANTIPSIÓTICOS	DOSE (cpr)
Clozapina	25 e 100mg
Quetiapina	25, 100 e 200mg
Risperidona	1 e 2mg
Olanzapina	5 e 10mg
Ziprasidona	40 e 80mg

Fonte: Adaptado de Brasil, 2002b e 2002c

Estes PCDT preconizavam que eram elegíveis para o tratamento aqueles pacientes refratários aos antipsicóticos típicos, clorpromazina ou tioridazina e o haloperidol. Além disso, recomendavam o início do tratamento com risperidona, seguido por clozapina. Posteriormente, no caso de falha ou contraindicação, por zipradisona, quetiapina ou olanzapina (BRASIL, 2002b; 2002c). O atual protocolo clínico vigorando no Brasil para o tratamento medicamentoso da esquizofrenia foi aprovado em 2013 e preconiza a utilização de qualquer antipsicótico disponível pelo SUS, sem ordem de preferência, com exceção da clozapina, pois este tem a sua indicação voltada para os casos de refratariedade aos demais (BRASIL, 2013).

1.2.3 Perfil da população atendida e gastos no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica

A Portaria GM/MS nº 1.318/2002 definiu os valores de repasse do MS aos estados e DF para cada procedimento padronizado, o que culminou na participação dos estados e DF no financiamento dos medicamentos excepcionais, pois os valores repassados pelo MS não eram os praticados no momento da aquisição (BRASIL, 2002a; 2010).

Um estudo que avaliou os recursos empregados pelos entes da federação, de janeiro a dezembro de 2008, verificou que a participação no financiamento do CMDE foi de aproximadamente 91% para a União e 9% para os estados e DF, segundo informações fornecidas pelos próprios gestores estaduais (Quadro 6) (BRASIL, 2010).

Quadro 6. Investimentos financeiros e participação relativa no financiamento do CMDE, em 2008, estratificados por esfera de gestão.

RECURSOS DO MS		RECURSOS DAS SES (R\$)	TOTAL
Transferência de recursos (R\$)	Aquisição centralizada (R\$)		
1.672.962.610,78 (67,08%)	618.837.729,67 (24,80%)	202.499.706,36 (8,12%)	2.494.300.046,81 (100%)

Fonte: Brasil, 2010

Neste contexto, muitos estudos tem buscado avaliar o perfil dos usuários e o gasto do SUS com medicamentos.

Acurcio *et al.* (2009) verificaram que no período de 2000 a 2004 63,5% dos pacientes atendidos eram do sexo feminino, e a idade mediana foi de 48 anos. Os diagnósticos mais prevalentes no início do tratamento estavam agrupados no capítulo das doenças do aparelho geniturinário (22,10%), seguido das doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo (21,69%) e das doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas (13,87%). Estes três capítulos englobaram 55,66% de todos os diagnósticos.

Vieira (2009) avaliou os gastos do Ministério da Saúde com programas de medicamentos de 2002 a 2007. Foi observado crescimento dos gastos no período, sendo o aumento mais expressivo concernente aos medicamentos do CEAF, denominado no período CMDE. Com valores atualizados para 2007, em

2003 o total do gasto foi de R\$555.196.908,09 passando para R\$1.956.332.705,60 em 2007, um aumento de 252%. Esse aumento é ainda mais visível quando se compara com o crescimento de 9,6% do gasto em saúde no período de 2002 a 2006. Não foram incluídos na análise dos gastos os medicamentos de uso exclusivo hospitalar e para o tratamento de câncer.

Brandão *et al.* (2011) avaliaram os gastos do CEAF de 2000 a 2004. Nestes cinco anos foram atendidos 661.419 usuários, sendo a maioria (63,5%) mulheres, e a idade mediana foi de 47 anos. O gasto total com medicamentos foi de R\$2.931.351.490,21 e o gasto total *per capita* foi de R\$4.794,34±20.992,21 (mediana de R\$1.006,22). O gasto mensal *per capita* com medicamentos foi maior em indivíduos do sexo masculino e para indivíduos com até 47 anos de idade. A maior parte dos pacientes (57,7%) apresentou diagnósticos agrupados nos capítulos da CID-10 referentes às doenças do aparelho geniturinário, doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo e doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas.

Carias *et al.* (2011) avaliaram especificamente os gastos com o CEAF no período de 2000 a 2007. Foram verificadas diferenças entre as regiões do país com relação aos gastos anuais *per capita*. Maiores gastos anuais *per capita* foram observados na região Sudeste e os menores na região Norte. No período de 2000 a 2007, o Sudeste apresentou gasto *per capita* de R\$5,69 (2000) e R\$11,00 em (2007), e na região Norte, R\$1,14 (2000) e R\$1,80 (2007). Neste mesmo estudo, verificou-se o aumento da cobertura do CEAF no período, e o maior gasto foi atribuído à doença renal crônica e prevenção da rejeição de órgãos. Em 2007, o segundo maior gasto foi atribuído à esquizofrenia (14,8%).

Outro estudo, que apresentou o gasto estratificado para cada fármaco no ano de 2008, demonstrou que os antipsicóticos representaram 10,56% do orçamento do CMDE, e somente a Olanzapina correspondeu a 64,89% deste gasto (Quadro 07) (BRASIL, 2010).

Quadro 7. Impacto financeiro de cada antipsicótico padronizado no CMDE, em relação ao orçamento total empregado pelo SUS para seu financiamento, no ano de 2008.

ANTIPSIKÓTICOS	VALOR (R\$)		(%)	
	Individual	Acumulado	Individual*	Acumulada**
Olanzapina	170.940.513,93	170.940.513,93	6,85	64,89
Quetiapina	43.684.118,39	214.624.632,32	1,75	81,47
Ziprasidona	30.765.743,12	245.390.375,44	1,23	93,15
Clozapina	17.015.498,16	262.405.873,60	0,68	99,61
Risperidona	1.023.637,48	263.429.511,08	0,04	100,00
TOTAL	263.429.511,08	-	10,56	-

Fonte: Adaptado Brasil, 2010

* Em relação ao orçamento total empregado pelo SUS (R\$ 2.494.300.046,81)

** Em relação ao orçamento total empregado pelo SUS em antipsicóticos (R\$ 263.429.511,08)

1.3 A saúde mental e a reforma psiquiátrica

Desde a década de 70 o Brasil vem acompanhando o crescimento de um processo político e social complexo chamado de Reforma Psiquiátrica Brasileira, compreendida como um conjunto de transformações de práticas, saberes, valores culturais e sociais (BRASIL, 2001; 2005a).

Inicialmente, a discussão foi sobre o modelo hospitalocêntrico na assistência às pessoas com transtornos mentais. Posteriormente, já nos anos 80, surge o primeiro Centro de Atenção Psicossocial (CAPS) no país, demonstrando a possibilidade de construção de uma rede de cuidados efetivamente substitutiva ao hospital psiquiátrico (BRASIL, 2001; 2005a).

Já na década de 90, surgem as primeiras leis determinando a substituição progressiva dos leitos psiquiátricos por uma rede integrada de atenção à saúde mental. A partir de 2001, a política de saúde mental do governo federal se alinha às diretrizes da Reforma Psiquiátrica, ganhando maior sustentação e visibilidade, e seguiu caracterizando-se por dois movimentos simultâneos: a construção de uma rede de atenção à saúde mental substitutiva ao modelo centrado na internação hospitalar e a fiscalização e redução progressiva e programada dos leitos psiquiátricos existentes (BRASIL, 2001; 2005a).

Os CAPS, entre todos os dispositivos de atenção à saúde mental, têm valor estratégico para a Reforma Psiquiátrica Brasileira, pois o surgimento destes

serviços foi fundamental para a organização de uma rede substitutiva ao hospital psiquiátrico no País. É função dos CAPS, entre outras, prestar atendimento clínico em regime de atenção diária, evitando assim as internações em hospitais psiquiátricos (BRASIL, 2005a).

As Residências Terapêuticas (RT) são casas localizadas no espaço urbano, constituídas para responder às necessidades de moradia de pessoas portadoras de transtornos mentais graves, egressas de hospitais psiquiátricos ou não, e se caracteriza como um dispositivo estratégico no processo de desinstitucionalização destes pacientes. Deve ser capaz de garantir o direito à moradia e de auxiliar o morador em seu processo de reintegração na comunidade. O processo de implantação e expansão destes serviços é recente no Brasil e sua expansão tem ritmo próprio e acompanha, de forma geral, o processo de desativação de leitos psiquiátricos (BRASIL, 2005a).

Até 2002 os recursos do CAPS eram provenientes do teto orçamentário municipal para custeio das ações básicas de saúde por meio do Boletim de Procedimento Ambulatorial (BPA) e não tinha nenhum vínculo com CID-10 e nem com identificação de paciente (FREIRE, 2004). Em 2002, o CAPS passou a ser incluído na relação de procedimentos estratégicos do SUS, sendo custeados com recursos provenientes do governo federal, por meio da APAC, além do município, por meio do BPA (BRASIL, 2002d; FREIRE, 2004).

Considerando as RT, os recursos eram provenientes da Autorização de Internação Hospitalar (AIH) dos leitos psiquiátricos desocupados e da APAC. Posteriormente, foi acrescido recurso ao teto orçamentário dos estados e municípios, de média e alta complexidade, para fins de melhoria e/ou implantação das RT (BRASIL, 2000a; 2000b; 2005b). Atualmente, elas recebem incentivos financeiros para implantação e recursos de custeio mensal, ambos com valores fixados, provenientes do Ministério da Saúde, especificamente para estes fins. Quanto à APAC, ela continuam sendo emitida, mas não gera créditos para o estabelecimento (BRASIL, 2011; 2012).

Um levantamento realizado pela Coordenação Geral de Saúde Mental, Álcool e Outras Drogas do Ministério da Saúde revelou que, em 2002, cerca de 75%

dos recursos investidos em saúde mental eram direcionados para serviços hospitalares, recuando no decorrer dos anos e chegando a quase 21% em 2013. Ainda de acordo com o levantamento, em 2014 haviam 167 hospitais psiquiátricos, 25.988 leitos SUS distribuídos por 116 municípios em 23 estados. Aproximadamente R\$ 900 milhões foram direcionados para o CAPS em 2014, sendo 2.209 unidades implantadas no Brasil, com uma média de cobertura de 0,86 CAPS/100 mil habitantes. Além disso, 610 RT já estavam em funcionamento em 2014, com aproximadamente 3.475 moradores (BRASIL, 2015).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Descrever os gastos decorrentes da utilização de antipsicóticos atípicos, serviços ambulatoriais e hospitalares por pacientes diagnosticados com esquizofrenia e atendidos pelo Sistema Único de Saúde, provenientes de uma coorte de janeiro de 2000 a dezembro de 2010, no Brasil.

2.2 Objetivos específicos

Descrever o perfil demográfico dos pacientes diagnosticados com esquizofrenia e usuários de antipsicóticos atípicos, por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (então denominado Programa de Medicamentos de Dispensação Excepcional), no Brasil, no período de 2000 a 2010;

Descrever os gastos diretos do Sistema Único de Saúde com antipsicóticos atípicos, serviços ambulatoriais e hospitalares com os pacientes diagnosticados com esquizofrenia, no Brasil, no período de 2000 a 2010.

3 ARTIGO

GASTOS COM ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS, SERVIÇOS AMBULATORIAIS E HOSPITALARES NO TRATAMENTO DA ESQUIZOFRENIA: UMA COORTE DE ONZE ANOS NO BRASIL

3.1 Resumo

Objetivo: Descrever os gastos com utilização de antipsicóticos atípicos, serviços ambulatoriais e hospitalares por pacientes com esquizofrenia e atendidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) do Brasil, de jan/2000 a dez/2010. **Métodos:** Coorte nacional com base nos dados dos Sistemas de Informação Ambulatorial e Hospitalar do SUS. Os gastos foram estratificados por procedimentos e por ano de acompanhamento, agrupados por antipsicóticos e apresentados em mediana. **Resultados:** Incluímos 241.079 pacientes, 50,3% do sexo masculino, idade mediana de 41 anos; 66,1% residiam no sudeste; 19,1% começaram o tratamento em 2010; 40,7% dos pacientes utilizaram olanzapina, seguido por risperidona (40,5%), quetiapina (20,8%), ziprasidona (11,5%) e clozapina (7,2%), sendo que a risperidona apresentou maior permanência ao tratamento. O gasto total da coorte foi de R\$ 1.987.509.756,62, dos quais os antipsicóticos atípicos representaram 77,7% dos gastos com mediana de R\$ 874,29 por paciente; hospitalização psiquiátrica (6,5%) e acompanhamento psiquiátrico ambulatorial (5,6%). Olanzapina representou 56,3% dos gastos com medicamentos, acompanhamento psiquiátrico representou 74,9% dos gastos ambulatoriais e tratamento em psiquiatria representou 66,9% dos gastos hospitalares. Gastos medianos com antipsicóticos e hospitalizações psiquiátricas aumentaram durante os anos de acompanhamento, ao contrário do acompanhamento psiquiátrico ambulatorial. **Conclusão:** Antipsicóticos atípicos correspondeu à maior parte dos gastos com tratamento da esquizofrenia. A maior utilização de olanzapina requer investigação, pois representa o maior gasto dentre os antipsicóticos. Hospitalizações psiquiátricas responderam pelo maior gasto mediano e menor percentual de pacientes. Acompanhamento psiquiátrico ambulatorial obteve menor gasto mediano, mas pode estar subestimado. Estes achados corroboram com a desinstitucionalização proposta pela política de saúde mental.

Palavras-chave: Esquizofrenia, gastos com esquizofrenia, antipsicóticos atípicos, Sistema Único de Saúde.

3.2 Introdução

A esquizofrenia é um transtorno mental grave, crônico e debilitante⁽¹⁾, responsável por cerca de 7% dos anos de vida ajustados por incapacidade dentre as doenças mentais e abuso de substâncias⁽²⁾. Mundialmente, esta doença acomete de 0,3 a 0,7% da população⁽¹⁾. No Brasil, a prevalência de transtornos psicóticos em centros urbanos varia de 1 a 3%⁽³⁾ e a incidência de esquizofrenia e de outras psicoses não afetivas é de aproximadamente 10 pessoas/100.000 habitantes⁽⁴⁾.

O tratamento da esquizofrenia é constituído, principalmente, pela utilização de antipsicóticos e de terapias psicossociais⁽⁵⁾. No Brasil, por meio de políticas públicas baseadas no movimento da Reforma Psiquiátrica, têm sido estimuladas práticas terapêuticas voltadas para a inclusão do paciente junto à comunidade e a sua desospitalização. A estratégia utilizada é a de substituir progressivamente a assistência no hospital psiquiátrico por outras alternativas e serviços no âmbito hospitalar, como as unidades psiquiátricas em hospital geral, e ambulatorial, como os Centros de Atenção Psicossocial (CAPS) e os Serviços de Residências Terapêuticas (RT)^(6,7,8).

Além do tratamento hospitalar e ambulatorial, o Sistema Único de Saúde (SUS) fornece antipsicóticos típicos, ou de primeira geração (APG), clorpromazina e haloperidol, e atípicos, ou de segunda geração (ASG), clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona e ziprasidona. Estes, por sua vez, considerados medicamentos de alto custo ou especializados, são dispensados para os pacientes após análise do cumprimento de requisitos contidos no protocolo clínico nacional específico^(9,10,11,12). Esta estratégia visa racionalizar o tratamento, tanto do ponto de vista médico, quanto do ponto de vista de recursos financeiros⁽¹³⁾.

Entre 2000 e 2004, a olanzapina e a risperidona representaram 8,6% das solicitações de medicamentos especializados⁽¹⁴⁾, e de agosto de 2012 a julho de 2013 estima-se que o SUS tenha gasto R\$ 282 milhões somente com os

antipsicóticos atípicos, representando 7,3% do valor total gasto com medicamentos de alto custo⁽¹²⁾.

Tendo em vista a recente reorganização do cuidado aos pacientes com transtornos mentais no país e os crescentes investimentos destinados ao fornecimento de antipsicóticos atípicos, o objetivo desse trabalho foi descrever os gastos decorrentes da utilização de antipsicóticos atípicos, serviços ambulatoriais e hospitalares, no Brasil, por pacientes diagnosticados com esquizofrenia, no período entre 2000 e 2010.

3.3 Métodos

Desenho e população do estudo

Trata-se de um estudo de avaliação econômica do tipo análise de gastos da utilização de antipsicóticos atípicos e dos serviços ambulatoriais e hospitalares no Brasil, na perspectiva do financiador público, em uma coorte nacional, não concorrente, de pacientes com esquizofrenia que utilizaram antipsicóticos atípicos no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2010.

Esta coorte foi construída a partir da integração das bases de dados nacionais da Avaliação de Procedimento de Alta Complexidade do Sistema de Informações Ambulatoriais (APAC/SIA/SUS), que inclui procedimento e fornecimento de medicamentos especializados, e da Autorização de Internação Hospitalar do Sistema de Informações Hospitalares (AIH/SIH/SUS), por meio da técnica de relacionamento determinístico-probabilístico de registros administrativos^(15,16).

Foram incluídos os pacientes que (i) receberam um ou mais dos seguintes medicamentos antipsicóticos: clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona e zipasidona; (ii) apresentaram o diagnóstico das seguintes doenças de acordo com a 10ª revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10): esquizofrenia paranóide (F20.0), esquizofrenia hebefrênica (F20.1), esquizofrenia catatônica (F20.2), esquizofrenia indiferenciada (F20.3), depressão pós-esquizofrênica (F20.4), esquizofrenia residual (F20.5), esquizofrenia simples (F20.6) e outras esquizofrenias (F20.8); (iii) no período

de janeiro de 2000 a dezembro de 2010. A data de entrada na coorte foi definida pela menor data do registro de cobrança da APAC para medicamentos antipsicóticos e a data de saída da coorte foi definida como a maior data do registro de cobrança para o paciente.

Os critérios de exclusão foram: (i) pacientes em uso de antipsicóticos atípicos, mas que não possuíam os códigos CID-10 citados e (ii) pacientes com idade inferior a 18 anos.

Variáveis

Para o cálculo dos gastos, foi realizada a soma de todos os recursos financeiros utilizados por cada indivíduo, considerando os medicamentos especializados e os procedimentos ambulatoriais e hospitalares registrados durante o período de acompanhamento. Os valores monetários foram atualizados para janeiro de 2015, com base no índice de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA) do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

Os gastos individuais foram estratificados por categoria de procedimento (medicamentos em estudo, outros medicamentos, acompanhamento psiquiátrico ambulatorial, outros procedimentos ambulatoriais, hospitalização psiquiátrica e outras hospitalizações) e por ano de acompanhamento. Posteriormente, os gastos individuais por categorias de procedimentos foram agrupados segundo antipsicótico atípico utilizado pelo paciente na entrada da coorte, considerando a intenção de tratar.

Os procedimentos foram categorizados conforme o nome e o código nos bancos de dados administrativos do SUS.

Análise dos dados

Os dados de variáveis demográficas e clínicas foram descritos segundo distribuição das frequências, medidas de tendência central e de variabilidade.

A análise dos gastos adotou a perspectiva do financiador público e limitou-se aos gastos diretos da atenção à saúde com medicamentos especializados e

procedimentos ambulatoriais e hospitalares. O gasto individual foi descrito com base em medida de tendência central, mediana.

As análises descritivas foram realizadas no software SPSS 17.0 e as análises dos gastos no software MySQL 5.5 e Microsoft Excel 2010.

Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG sob o parecer de nº 1.072.253/2015.

3.4 Resultados

Características da coorte

Durante o período de acompanhamento, 241.079 pacientes distintos receberam medicamentos antipsicóticos atípicos para o tratamento da esquizofrenia e 50,3% eram do sexo masculino. A idade média dos pacientes foi de $44,7 \pm 32,6$ (mediana, 41 anos), sendo que 67,7% da população apresentavam idade entre 18 a 49 anos (Tabela 1).

O número de pacientes atendidos pelo SUS apresentou tendência de crescimento ao longo do período, 2,8% dos pacientes analisados entraram na coorte no ano 2000 e 19,1% em 2010. O medicamento antipsicótico atípico mais solicitado na entrada da coorte foi a risperidona (36,7%) seguido pela olanzapina (34,7%), quetiapina (15,7%), ziprasidona (8,1%) e clozapina (4,8%) (Tabela 1).

A maioria dos pacientes (66,1%) residia na região sudeste do país e apenas 1,7% na região norte (Tabela 1). Do total de participantes da coorte, a região sudeste apresentou maior número de pacientes por 1000 habitantes (1,92), considerando a população de 2010, seguido pela região centro-oeste (1,20), sul (0,78), nordeste (0,69) e norte (0,25).

Tabela 1: Características dos pacientes com diagnóstico de esquizofrenia que utilizaram antipsicóticos atípicos pelo Sistema Único de Saúde. Brasil, 2000 a 2010 (n= 241.079).

Características	n	%
Sexo		
Masculino	121.341	50,3
Feminino	119.738	49,7
Macrorregião de residência*		
Centro-oeste	16.873	7,2
Nordeste	36.729	15,7
Norte	4.036	1,7
Sudeste	154.501	66,1
Sul	21.458	9,2
Faixa etária (anos)		
18 – 29	59.528	24,7
30 – 39	53.966	22,4
40 – 49	49.695	20,6
50 – 59	30.702	12,7
60 – 69	17.230	7,1
70 – 79	16.239	6,7
80 ou mais	13.719	5,7
Medicamentos na entrada		
Risperidona	88.431	36,7
Olanzapina	83.741	34,7
Quetiapina	37.855	15,7
Ziprasidona	19.548	8,1
Clozapina	11.504	4,8
Ano de entrada		
2000	6.778	2,8
2001	7.649	3,2
2002	9.747	4,0
2003	11.293	4,7
2004	16.124	6,7
2005	25.369	10,5
2006	18.196	7,5
2007	41.375	17,2
2008	26.419	11,0
2009	32.042	13,3
2010	46.087	19,1

Fonte: Base Nacional de Usuários de Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no SUS. * Porcentagem referente ao total de indivíduos com dados válidos.

Utilização de medicamentos e de serviços de saúde

A maioria (82,8%) dos pacientes permaneceu com o medicamento de entrada na coorte, dos quais a risperidona apresentou a maior proporção (30,2%), seguida da olanzapina (28,9%), quetiapina (13,6%), ziprasidona (6,2%) e clozapina (3,8%).

Os pacientes que trocaram de antipsicótico uma única vez, durante todo período de acompanhamento, representaram 10,3% da coorte. Nestas condições, a olanzapina foi o antipsicótico mais solicitado (3,6%) e a clozapina juntamente com a ziprasidona representaram, cada um, 1,1%. Já os pacientes que trocaram de antipsicótico por mais de uma vez corresponderam a 6,9% da população em estudo.

Nos onze anos de acompanhamento, a olanzapina foi utilizada por 40,7% dos pacientes, seguida da risperidona (40,5%), quetiapina (20,8%), ziprasidona (11,5%), clozapina (7,2%), rivastigmina (3,6%), donepezila (2,1%) e galantamina (0,9%) (Tabela 2).

Durante o período de estudo, 14,9% dos pacientes utilizaram procedimentos ambulatoriais. O acompanhamento aos pacientes em CAPS foi utilizado por 11,1% dos pacientes (considerando somente os pacientes que utilizaram procedimentos ambulatoriais, 74,3%), o procedimento acompanhamento de usuário de álcool/drogas por 0,5% (3,6%) e as RT por 0,2% (1,4%). Além disso, 0,1% (0,8%) realizaram hemodiálises (Tabela 2).

As hospitalizações ocorreram em 16,2% dos pacientes da coorte, sendo 49,3% delas para tratamento psiquiátrico. Tratamento em psiquiatria em hospital especializado foi utilizado por 5,8% dos pacientes (considerando somente os pacientes que foram hospitalizados, 35,7%), em hospital dia, 0,7% (4,1%) e em hospital geral, 2,5% (15,4%). E ainda, 0,7% (4,4%) dos pacientes utilizaram diárias de terapia intensiva (adulto) e 1,4% (8,4%) das hospitalizações foram para tratamento de pneumonias ou influenza (gripe) (Tabela 2).

Gastos com o tratamento dos pacientes da coorte

O gasto total do SUS com os pacientes da coorte foi de R\$ 1.987.509.756,62. Destes, 82,9% foram com medicamentos especializados, 9,8% com hospitalizações e 7,3% com procedimentos ambulatoriais (Tabela 2).

A olanzapina representou 56,3% dos gastos com medicamentos especializados, seguido pela quetiapina (17,2%), ziprasidona (10,6%), clozapina (7,2%) e risperidona (2,5%). Acompanhamento aos pacientes em CAPS representou 66,9% dos gastos com procedimentos ambulatoriais e 8,0% com acompanhamento em RT (Tabela 2).

No âmbito hospitalar, o tratamento psiquiátrico representou 67,0% dos gastos. Somente o tratamento psiquiátrico em hospital especializado respondeu por 55,4% dos recursos, seguido pelo tratamento psiquiátrico em hospital dia com 6,1% e o tratamento psiquiátrico em hospital geral com 5,5% (Tabela 2).

Considerando a categoria de procedimentos, os antipsicóticos atípicos responderam por 77,7% dos gastos, seguido pela hospitalização psiquiátrica (6,5%), acompanhamento psiquiátrico ambulatorial (5,6%), outros medicamentos (5,2%), outras hospitalizações (3,2%) e outros procedimentos ambulatoriais (1,7%). A hospitalização psiquiátrica representou um gasto mediano por paciente de R\$ 1.815,20, seguido pelos medicamentos em estudo – antipsicóticos atípicos (R\$ 874,29), acompanhamento psiquiátrico ambulatorial (R\$ 513,01), outros medicamentos (R\$ 481,16), outras hospitalizações (R\$ 214,03) e outros procedimentos ambulatoriais (R\$ 57,60) (Tabela 3).

Tabela 2: Gasto total e percentual de pacientes por procedimentos utilizados, estratificados por medicamentos especializados e procedimentos ambulatoriais e hospitalares, durante o período de acompanhamento da coorte. Brasil, 2000-2010.

Medicamentos especializados	Pacientes	Gasto (R\$)		
	%	Total	%	% acumulado
Medicamentos em estudo				
Olanzapina	40,7	927.911.941,85	56,3	56,3
Quetiapina	20,8	282.568.312,98	17,2	73,5
Ziprasidona	11,5	173.858.914,05	10,6	84,1
Clozapina	7,2	118.773.271,70	7,2	91,3
Risperidona	40,5	40.535.100,29	2,5	93,8
Outros medicamentos				
Rivastigmina	3,6	29.884.222,00	1,8	95,6
Donepezila	2,1	24.130.224,28	1,5	97,1
Galantamina	0,9	6.194.865,72	0,4	97,5
Topiramato	0,8	4.556.916,75	0,3	97,8
Pramipexol	0,6	4.133.179,09	0,3	98,1
Outros medicamentos agrupados	ND	35.199.804,21	1,9	100,0
Subtotal*		1.647.746.752,92	82,9	
Procedimentos ambulatoriais				
Acompanhamento aos pacientes em CAPS	74,3	97.553.025,99	66,9	66,9
Hemodiálise	0,8	15.053.418,44	10,3	77,2
Residência terapêutica	1,4	11.642.040,15	8,0	85,2
Quimioterapia da leucemia mielóide crônica	0,1	3.703.482,58	2,5	87,7
Quimioterapia do carcinoma de mama	1,0	2.516.300,46	1,7	89,4
Acompanhamento de usuário de álcool / drogas	3,6	1.909.888,67	1,3	90,7
Conjunto de troca para diálise peritoneal	0,1	1.111.027,28	0,8	91,5
Aparelho de Amplificação Sonora Individual	1,3	1.110.017,67	0,7	92,3
Quimioterapia do adenocarcinoma de próstata	0,5	879.171,17	0,6	92,9
Exames laboratoriais	3,4	725.904,24	0,5	93,4
Outros procedimentos agrupados	ND	9.616.722,29	6,6	100,0
Subtotal*		145.820.998,94	7,3	
Hospitalizações				
Tratamento psiquiátrico em hospital especializado	35,7	107.381.405,40	55,4	55,4
Tratamento psiquiátrico em hospital dia	4,1	11.731.992,75	6,1	61,5
Tratamento psiquiátrico em hospital geral	15,4	10.653.541,77	5,5	67,0
Diária de unidade de terapia intensiva (adulto)	4,4	9.601.835,67	5,0	72,0
Tratamento de pneumonias ou influenza (gripe)	8,4	3.816.404,98	2,0	74,0
Tratamento por enfermidades neurológicas	0,2	2.053.947,92	1,1	75,1
Tratamento de outras doenças bacterianas	2,1	1.489.200,20	0,8	75,9
Tratamento de insuficiência cardíaca	2,1	1.265.459,76	0,7	76,6
Parto normal	2,4	967.151,78	0,5	77,1
Atendimento por enfermidades cardiovasculares	0,1	906.976,09	0,5	77,6
Outros procedimentos agrupados	ND	44.074.088,44	22,4	100,0
Subtotal*		193.942.004,76	9,8	
Gasto total		1.987.509.756,62		

Nota: despesas ambulatoriais e com medicamentos especializados no Sistema de Informações Ambulatorial (APAC/SIA/SUS) e despesas hospitalares no Sistema de Informações Hospitalares (AIH/SIH/SUS) para o grupo de pacientes em estudo de janeiro de 2000 a dezembro de 2010; valores atualizados para janeiro de 2015 pelo índice de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA/IBGE). ND: não disponível. (*) gasto estratificado por medicamentos especializados, procedimentos ambulatoriais e hospitalizações e o percentual em relação ao gasto total.

Tabela 3: Distribuição dos gastos total e mediano e número de pacientes por categorias de procedimento, durante o período de acompanhamento da coorte. Brasil, 2000-2010.

Categorias de procedimento	Pacientes		Gastos (R\$)		
	n	%	Mediano	Total	%
Medicamentos em estudo	241.079	100,0	874,29	1.543.648.874,33	77,7
Hospitalização psiquiátrica	19.257	8,0	1.815,20	129.728.452,87	6,5
Acompanhamento psiquiátrico ambulatorial	28.046	11,6	513,01	111.124.757,67	5,6
Outros medicamentos	28.987	12,0	481,16	104.097.878,59	5,2
Outras hospitalizações	26.488	11,0	214,03	64.213.551,89	3,2
Outros procedimentos ambulatoriais	10.104	4,2	57,60	34.696.241,27	1,7
Total geral				1.987.509.756,62	

Nota: despesas ambulatoriais e com medicamentos especializados no Sistema de Informações Ambulatorial (APAC/SIA/SUS) e despesas hospitalares no Sistema de Informações Hospitalares (AIH/SIH/SUS) para o grupo de pacientes em estudo de janeiro de 2000 a dezembro de 2010; valores atualizados para janeiro de 2015 pelo índice de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA/IBGE).

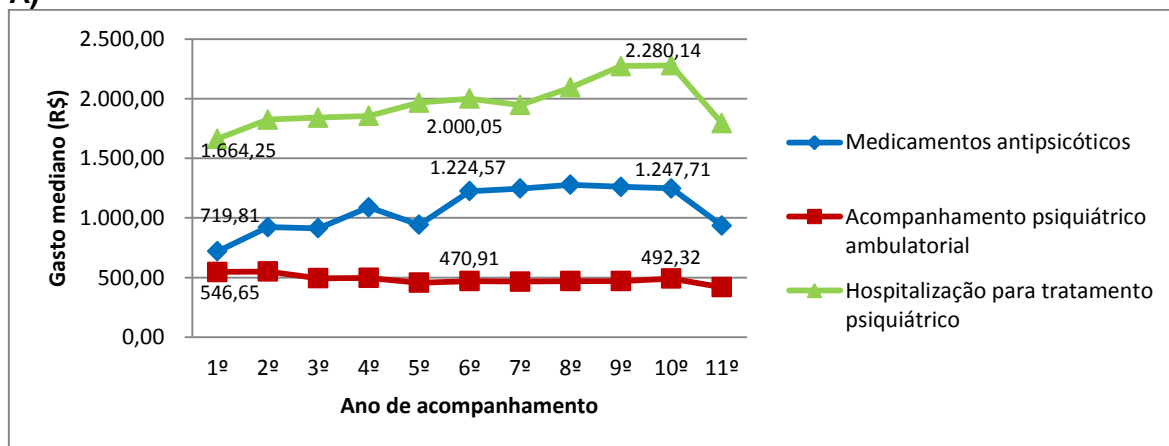
Evolução dos gastos e utilização de medicamentos e serviços por ano de acompanhamento

Houve um aumento no valor dos gastos medianos por paciente com o fornecimento de medicamentos antipsicóticos e com hospitalização para tratamento psiquiátrico ao analisar a evolução destes gastos durante os onze anos de seguimento da coorte. No primeiro ano de acompanhamento, a hospitalização psiquiátrica apresentou um valor de R\$ 1.664,25, alcançando o seu maior valor no décimo ano de acompanhamento R\$ 2.280,14. A mediana do gasto por paciente com antipsicóticos no primeiro ano de acompanhamento foi de R\$ 719,81, alcançando o seu maior valor no oitavo ano (R\$ 1.278,25). Já o gasto mediano por paciente com acompanhamento psiquiátrico em nível ambulatorial revelou um decréscimo com o passar dos anos de acompanhamento. No primeiro ano o valor foi de R\$ 546,65 e no décimo primeiro ano o valor foi de R\$ 419,01 (Figura 1 A).

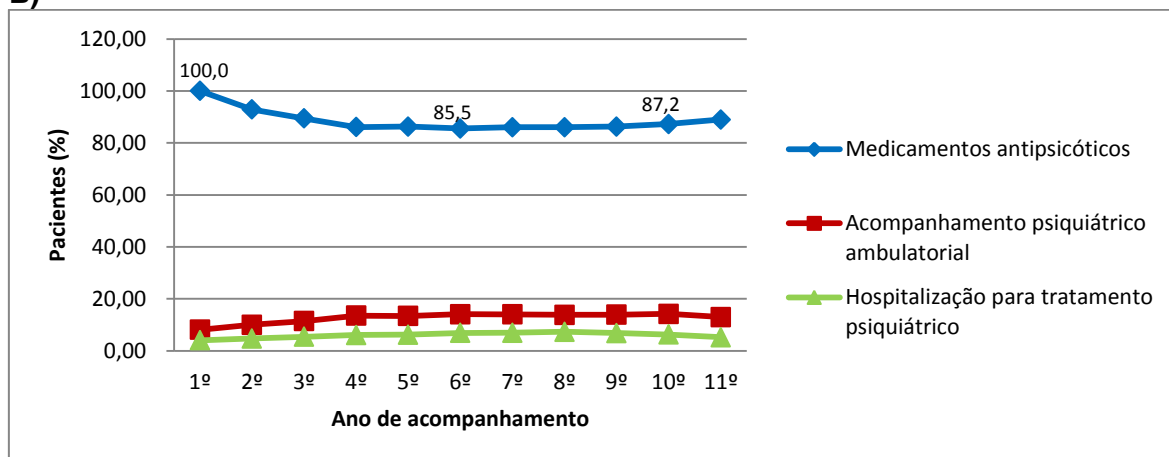
Em termos de utilização dos serviços de saúde, a hospitalização psiquiátrica obteve 4,1% de pacientes utilizando este procedimento no primeiro ano de acompanhamento e atingiu seu maior percentual (7,3%) no oitavo ano. A utilização de antipsicóticos ao longo dos onze anos de acompanhamento oscilou entre os 100,0% dos pacientes no primeiro ano e 89,0% no décimo primeiro ano de acompanhamento. O acompanhamento psiquiátrico em nível ambulatorial apresentou um percentual de 8,1% de utilização pelos pacientes no primeiro ano, chegando a 14,2% no décimo ano de acompanhamento (Figuras 1 B e C).

Figura 1: Evolução A) do gasto mediano e do B) percentual de pacientes relativo à utilização de medicamentos antipsicóticos, acompanhamento psiquiátrico ambulatorial e hospitalização psiquiátrica e C) do percentual de pacientes relativo à utilização de acompanhamento psiquiátrico ambulatorial e hospitalização psiquiátrica, durante o período da coorte. Brasil, 2000-2010.

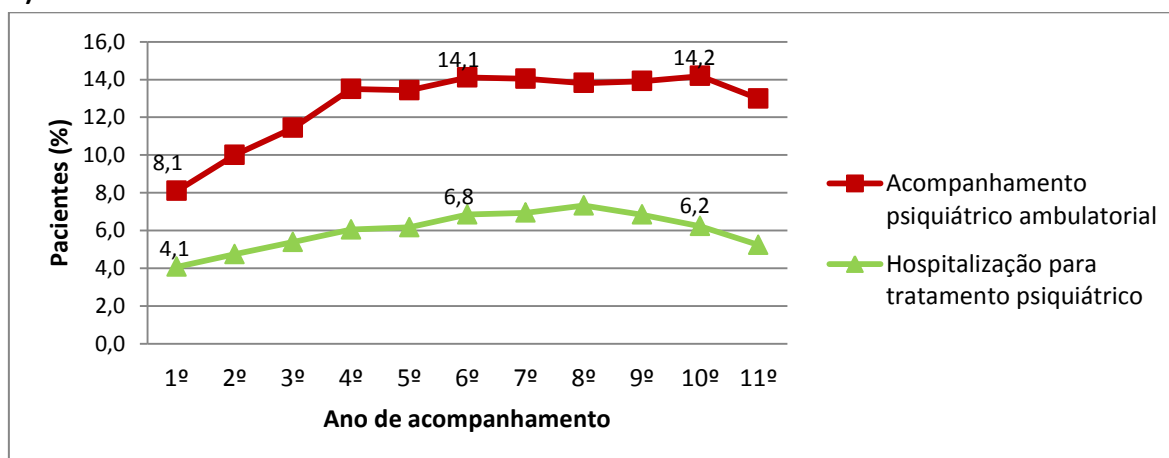
A)



B)



C)



Gastos segundo o antipsicótico atípico de entrada na coorte

O maior gasto mediano durante o período estudado foi com a olanzapina (R\$ 1.820,45), seguido pela ziprasidona (R\$ 1.601,35), clozapina (R\$ 1.355,06), quetiapina (R\$ 1.040,09) e risperidona (R\$ 49,42) (Tabela 4). Estas posições praticamente se mantêm durante os anos de acompanhamento, sofrendo modificações somente a partir dos dois últimos anos, devido à disponibilidade da quetiapina e da ziprasidona pelo SUS ocorrerem após o ano de 2002 (Figura 2 A).

A maior mediana, considerando a categoria acompanhamento psiquiátrico em nível ambulatorial, foi com a clozapina (R\$ 626,60), seguida pela ziprasidona (R\$ 528,73), olanzapina (R\$ 525,93), quetiapina (R\$ 492,32) e risperidona (R\$ 491,38) (Tabela 4). Com exceção da clozapina, os demais antipsicóticos oscilaram de posição quanto ao gasto mediano durante os anos de acompanhamento, com destaque para a risperidona e a olanzapina que apresentaram esta inversão entre o primeiro e o décimo primeiro ano de acompanhamento (Figura 2 B).

Pacientes que utilizaram clozapina apresentaram a maior mediana com a categoria hospitalização psiquiátrica (R\$ 2.553,43), seguida pela ziprasidona (R\$ 1.812,12), olanzapina (R\$ 1.808,79), risperidona (R\$ 1.754,73) e quetiapina (R\$ 1.536,32) (Tabela 4). Houveram oscilações quanto ao gasto mediano durante a coorte, mas os antipsicóticos permaneceram em suas posições entre o primeiro e o décimo primeiro ano de acompanhamento. Destaque para o valor de gasto mediano elevado, em relação aos demais e à própria evolução dos gastos, da clozapina no décimo primeiro ano de acompanhamento (R\$ 4.124,30) (Figura 2 C).

Os pacientes que utilizaram quetiapina apresentaram os menores percentuais de acompanhamento psiquiátrico em nível ambulatorial (6,0%) e hospitalizações psiquiátricas (4,3%). Daqueles que utilizaram risperidona, 13,5% obtiveram acompanhamento psiquiátrico em nível ambulatorial e dos que utilizaram clozapina, 10,2% realizaram hospitalizações psiquiátricas (Tabela 4).

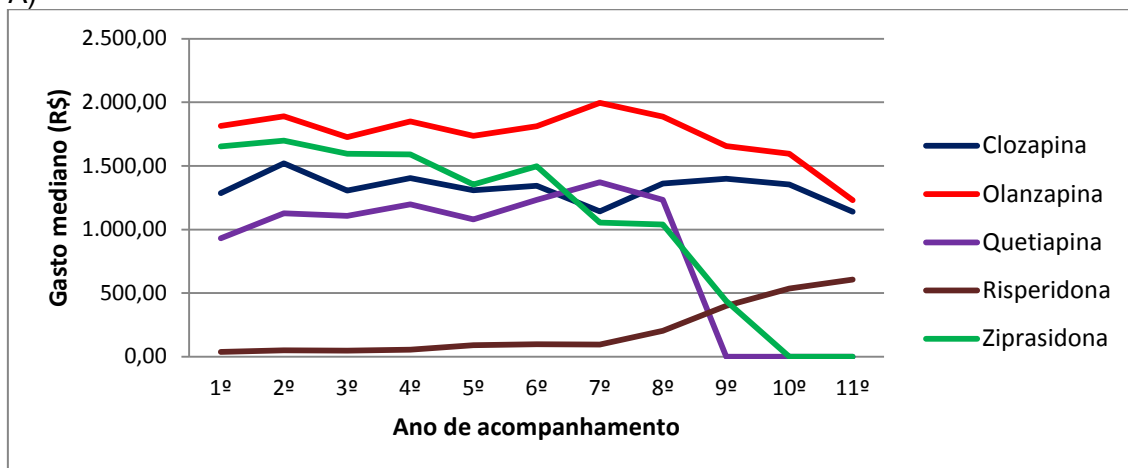
Tabela 4: Distribuição dos gastos medianos e percentual de pacientes, estratificados por categoria de procedimento, agrupado por medicamento de entrada na coorte, durante o período de acompanhamento da coorte. Brasil, 2000-2010.

Categoria Recurso	Clozapina		Olanzapina		Quetiapina		Risperidona		Ziprasidona	
	%(n)	Gasto Mediano (R\$)	%(n)	Gasto Mediano (R\$)	%(n)	Gasto Mediano (R\$)	%(n)	Gasto Mediano (R\$)	%(n)	Gasto Mediano (R\$)
Medicamentos em estudo	100,0	1.355,06	100,0	1.820,45	100,0	1.040,09	100,0	49,42	100,0	1.601,35
Outros medicamentos	5,8	336,40	7,1	354,09	23,3	628,57	14,0	493,81	5,7	255,69
Acompanhamento psiquiátrico ambulatorial	13,2	626,60	11,8	525,93	6,0	492,32	13,5	491,38	12,4	528,73
Outros procedimentos ambulatoriais	3,0	38,34	3,8	55,49	3,1	52,37	5,4	63,28	3,2	66,70
Hospitalização psiquiátrica	10,2	2.553,43	8,5	1.808,79	4,3	1.536,32	8,7	1.754,73	8,3	1.812,12
Outras hospitalizações	9,5	269,70	9,9	230,00	8,7	162,23	13,5	225,15	9,4	195,74

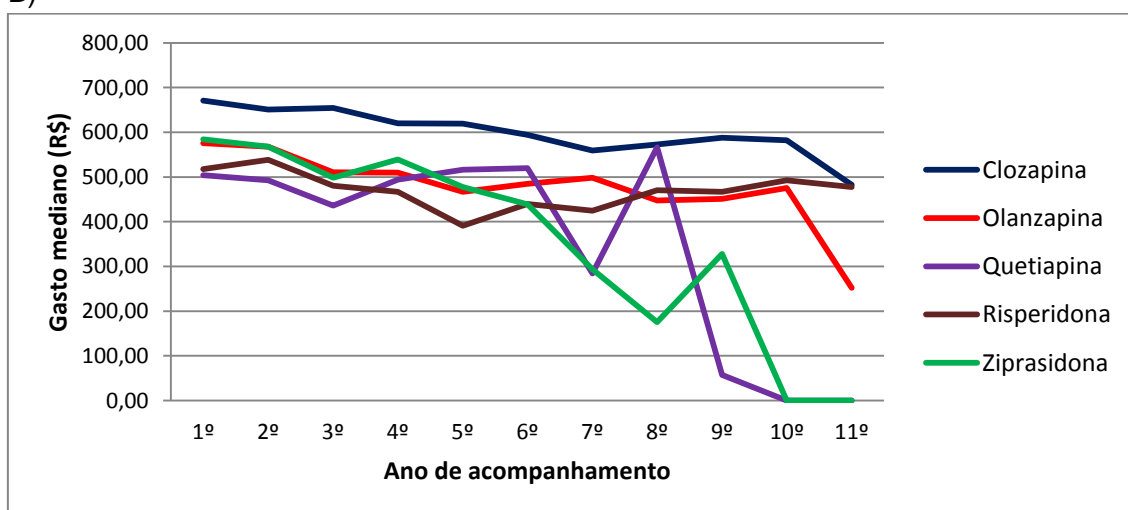
Nota: despesas ambulatoriais e com medicamentos especializados no Sistema de Informações Ambulatorial (APAC/SIA/SUS) e despesas hospitalares no Sistema de Informações Hospitalares (AIH/SIH/SUS) para o grupo de pacientes em estudo de janeiro de 2000 a dezembro de 2010; valores atualizados para janeiro de 2015 pelo índice de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA/IBGE).

Figura 2: Evolução A) do gasto mediano dos antipsicóticos atípicos B) do acompanhamento psiquiátrico em nível ambulatorial e C) da hospitalização psiquiátrica, por antipsicótico de entrada na coorte, durante o período de acompanhamento da coorte. Brasil, 2000-2010.

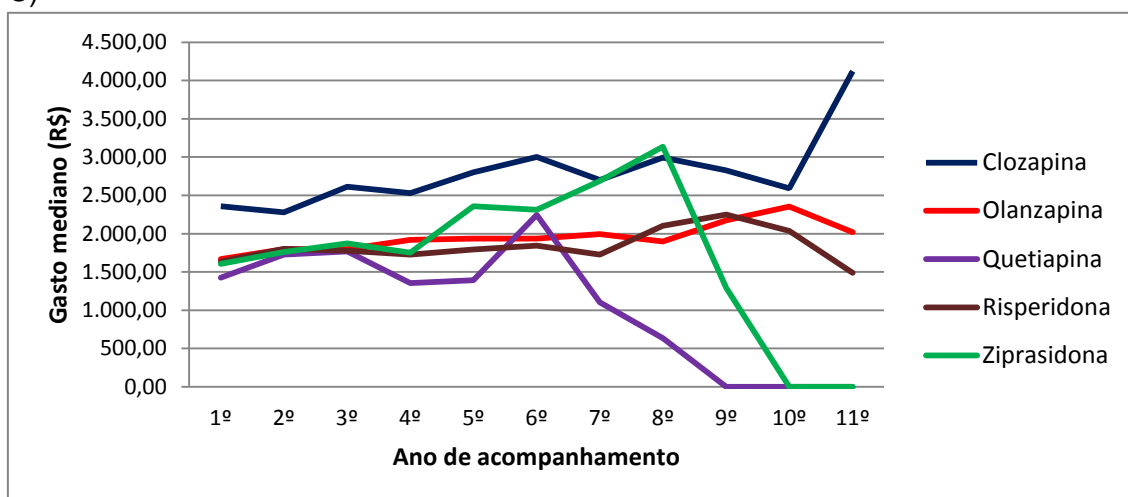
A)



B)



C)



3.5 Discussão

Durante os onze anos de acompanhamento, o gasto com medicamentos representou o maior impacto na despesa geral dos pacientes com esquizofrenia, seguido pelas hospitalizações e pelos procedimentos ambulatoriais. Especificamente, o maior volume de recursos gastos nesta coorte se deveu aos antipsicóticos, que ainda apresentaram valores de gasto mediano superiores ao dos serviços de acompanhamento psiquiátricos em nível ambulatorial. Embora o seu valor mediano seja inferior ao da hospitalização psiquiátrica, o fato do antipsicótico ser utilizado de forma contínua impactou nos valores do gasto total.

Uma revisão sistemática realizada por Knapp et al. (2004)⁽¹⁷⁾ demonstrou que, de um modo geral, os gastos com medicamentos nos países com renda mais elevada variam entre 1,1 a 9,0% das despesas com gastos diretos da atenção à saúde em pacientes com esquizofrenia e que essa diferença está relacionada com a extensão e os métodos de desagregação dos gastos, com a política de preço e o mercado dos medicamentos e com a estrutura do serviço de saúde prestada em cada país. Ainda de acordo com a revisão, o custo dos medicamentos tende a ser maior em países onde os serviços são mais limitados e onde os custos de internação são menores. Estudo proveniente da Nigéria e analisado na revisão sistemática obteve um cenário mais próximo do apresentado nesta coorte, onde o custo com antipsicóticos respondeu por 53% do custo total do tratamento da esquizofrenia⁽¹⁸⁾. Em contrapartida, outro estudo realizado no Canadá e também analisado na revisão apresentou um percentual de gasto com medicamento de 4,3 do gasto total no tratamento da esquizofrenia⁽¹⁹⁾.

Há mais de cinquenta anos os antipsicóticos são prescritos para o tratamento dos sintomas da esquizofrenia e desde o surgimento da segunda geração destes medicamentos instalou-se um debate generalizado sobre sua eficácia, segurança, efetividade, reações adversas e custos da sua utilização. Novos medicamentos são quase sempre mais caros do que os medicamentos mais antigos para a mesma doença, em parte por causa do alto custo de disponibilizar um novo produto, mas também porque as empresas

farmacêuticas respondem às oportunidades do mercado quando possuem um medicamento de relativa eficácia gerando demanda⁽²⁰⁾. Um estudo retrospectivo descreveu as práticas de prescrição de antipsicóticos nos Estados Unidos da América e revelou um aumento de 89,8% no gasto com estes medicamentos no período de 1998 a 2000, tendo os antipsicóticos atípicos respondido por 89% do gasto no primeiro ano analisado e 95% no último ano⁽²¹⁾.

Ao estudar a possibilidade de recomendar ou disponibilizar um determinado tratamento, os gestores dos serviços de saúde devem avaliar se ele é eficaz em melhorar a saúde e a qualidade de vida do paciente e se o tratamento alcança estes resultados a um custo que seja racional⁽²⁰⁾. Diversas avaliações econômicas buscam subsidiar estas decisões e são fundamentais para esclarecer os achados desta coorte, como a divergência no percentual do gasto total e no valor do gasto mediano da olanzapina em detrimento aos demais antipsicóticos, principalmente em relação à risperidona. Jones et al (2006)⁽²²⁾ e Davis et al (2007)⁽²³⁾, por exemplo, afirmam que APG não são piores do que os ASG com relação aos sintomas e qualidade de vida, além de serem mais custo-efetivos e Knapp et al (2008)⁽²⁰⁾ afirmam que a olanzapina apresenta uma alta probabilidade de ser mais custo-efetivo que outros antipsicóticos, principalmente em relação aos demais ASG. Para Lindner et al (2009)⁽²⁴⁾ a utilização de risperidona e haloperidol antes da olanzapina é a opção mais custo-efetiva e pode otimizar recursos sem implicar prejuízos à saúde dos pacientes atendidos no SUS.

Do ano 2000 ao ano de 2002, os medicamentos clozapina, olanzapina e risperidona eram disponibilizados pelo SUS por meio de uma solicitação médica e sem o cumprimento de requisitos específicos exigidos por protocolos clínicos^(13,25). De 2002 a 2013, dois protocolos nortearam o tratamento com antipsicóticos atípicos no Brasil, nos quais, o primeiro incorporou a quetiapina no tratamento da esquizofrenia refratária e o segundo incorporou a ziprasidona. Ambos os protocolos preconizavam que eram elegíveis para o tratamento aqueles pacientes refratários aos antipsicóticos típicos, clorpromazina ou tioridazina e o haloperidol. Além disso, preconizavam o início do tratamento

com risperidona, seguido por clozapina. Posteriormente, no caso de falha ou contraindicação, por zipradisona, quetiapina ou olanzapina^(9, 10).

Este histórico de disponibilidade dos antipsicóticos pode explicar, pelo menos em parte, o percentual de entrada na coorte e de utilização destes medicamentos durante o período de acompanhamento e a evolução dos seus gastos medianos. Embora com uma ordem prioritária para serem prescritos e disponibilizados pelo SUS, a clozapina, a olanzapina e a risperidona estiveram disponíveis durante os onze anos de acompanhamento, ao contrário da quetiapina e da ziprasidona. Estudos mais específicos são necessários para avaliar como estes medicamentos foram prescritos, as dosagens, a posologia, o tempo, se foram utilizados de forma contínua ou intermitente e se tiveram acompanhamento psiquiátrico ambulatorial ou hospitalar durante o período de acompanhamento do estudo.

Com o objetivo de avaliar os efeitos da olanzapina comparado com outros ASG, Komossa et al (2010)⁽²⁶⁾ realizaram uma revisão sistemática e concluíram que a olanzapina pode ser levemente mais eficaz e levar a menos hospitalização do que a quetiapina, risperidona e ziprasidona, porém com mais ganho de peso. Komossa et al (2011)⁽²⁷⁾ avaliaram os efeitos da risperidona em comparação com outros antipsicóticos atípicos e destacaram a sua eficácia ligeiramente superior frente à quetiapina e a ziprasidona e ligeiramente inferior à olanzapina e a clozapina, com possibilidade de produzir mais distúrbio do movimento e aumento de prolactina e menos risco de provocar distúrbios metabólicos e ganho de peso em relação à clozapina, a olanzapina e a quetiapina.

De acordo com Asmal et al (2013)⁽²⁸⁾ em sua revisão sistemática, a quetiapina possui uma eficácia ligeiramente inferior à olanzapina e à risperidona e possui um potencial menor de provocar sintomas extrapiramidais (SEP), aumento de prolactina e ganho de peso. Segundo os autores, os pacientes que utilizam a quetiapina tendem a descontinuar o tratamento em poucas semanas e possuem uma possibilidade de se hospitalizarem com uma frequência maior. Greenberg et al (2007)⁽²⁹⁾ conclui em sua revisão sistemática que a eficácia clínica da ziprasidona e da quetiapina parece ser semelhante e um pouco

menor em relação à olanzapina e à risperidona. E ainda, de acordo com os autores, a ziprasidona não está associada a ganho de peso e dislipidemia, raramente induz SEP, mas pode provocar sedação.

O atual protocolo clínico vigorando no Brasil para o tratamento medicamentoso da Esquizofrenia preconiza a utilização de qualquer antipsicótico disponível pelo SUS sem ordem de preferência, com exceção da clozapina, e em monoterapia⁽¹¹⁾. Este antipsicótico tem a sua indicação voltada para os casos de refratariedade aos demais^(9,10,11). Lobos et al (2010)⁽³⁰⁾ afirma em sua revisão sistemática não ter encontrado diferenças convincentes de eficácia em favor da clozapina. De acordo com os autores, a clozapina produz menos distúrbio do movimento que a risperidona e menos aumento de prolactina do que olanzapina e quetiapina. Por outro lado, ela está associada com diminuição mais frequente de glóbulos brancos, maior hipersalivação e sedação do que a olanzapina, quetiapina e risperidona.

De um modo geral, estas revisões sistemáticas afirmam que não há informações suficientes para orientar as decisões dos gestores e formuladores de políticas. Sugerem novos estudos a fim de produzir mais evidências^(26, 27, 28, 30) e orientam que para otimizar a resposta clínica e a adesão do paciente ao tratamento, a seleção dos antipsicóticos deve ser individualizada⁽²⁹⁾, levando em consideração as suas diferenças quanto aos efeitos adversos^(27, 30). Em sua revisão sistemática, Leucht et al (2009)⁽³¹⁾ afirmam que os antipsicóticos não são uma classe homogênea e sugere que, assim como os efeitos adversos, a eficácia e os custos sejam levados em consideração ao traçar a terapia medicamentosa para cada paciente. Já os protocolos clínicos da esquizofrenia consideram não haver diferença de eficácia entre eles e reforçam a necessidade de se levar em consideração os efeitos adversos dos antipsicóticos, por serem fundamentais para a adesão ao tratamento^(5, 11, 32).

Diante desta discussão sobre as diferenças entre os antipsicóticos, principalmente com relação à eficácia e o custo-efetividade dos atípicos, fica evidente a necessidade de estudos que auxiliem na compreensão dos achados desta coorte. Há que se intensificar pesquisas sobre estes medicamentos a fim de auxiliar na otimização dos recursos destinados à saúde e avaliar se a

diferença dos valores dos gastos medianos e a sua evolução estão acompanhados de benefícios para os pacientes, familiares e a população de um modo geral. Para Knapp e Razouk (2008)⁽²⁰⁾ os custos com a esquizofrenia são altos e envolvem toda a sociedade, mas as decisões sobre os tratamentos e intervenções não podem somente levar em consideração os seus custos, precisam estar focadas no paciente, considerando seus efeitos, as interações sociais, o emprego, as relações familiares e a qualidade de vida. Ou seja, para os autores, é imperativo que as decisões sejam tomadas considerando a individualidade dos pacientes e as evidências de custo-efetividade.

Perfis de utilização de antipsicóticos atípicos observados em diferentes estudos mostram que a risperidona, olanzapina e quetiapina têm sido mais utilizados em detrimento aos demais, assim como nesta coorte. Na Coreia, um estudo de dispensação de antipsicóticos de 126.961 pacientes no ano de 2009, revelou maior uso de olanzapina (26,9%), seguida por risperidona (22,3%), quetiapina (14,2%), clozapina (9,7%) e ziprazidona (0,1%)⁽³³⁾. Entretanto, um estudo colombiano registrou o uso de quetiapina (30,3 %) e de clozapina (23,7%) superiores ao uso de risperidona (14,9 %) e de olanzapina (7,9%)⁽³⁴⁾.

A maior parte dos pacientes diagnosticado com esquizofrenia e que solicitaram antipsicóticos atípicos pela primeira vez no SUS, no período de 2000 a 2010, era do sexo masculino (50,3%), residia na Região Sudeste (66,1%), região mais populosa e desenvolvida do Brasil, e se encontravam na faixa etária de 18 a 49 anos, com idade mediana de 41 anos. A proporção de homens (53,9%) foi ligeiramente superior no estudo realizado por Ahn et al (2008)⁽³⁵⁾, que também apresentou semelhanças quanto à faixa etária e a origem urbana da maior parte dos pacientes ao avaliarem um banco de dados administrativo entre 1994 a 2003, no estado da Califórnia, Estados Unidos.

A evolução da mediana dos gastos com hospitalização psiquiátrica demonstrou que, apesar do percentual de pacientes hospitalizados para tratamentos psiquiátricos ser menor que os percentuais do acompanhamento psiquiátrico ambulatorial e da utilização de antipsicóticos, o seu gasto mediano é maior e apresenta uma tendência de crescimento durante os anos de acompanhamento.

A partir da década de 70, o Brasil vem acompanhando o crescimento de um processo político e social complexo chamado de Reforma Psiquiátrica, compreendida como um conjunto de transformações de práticas, saberes, valores culturais e sociais, que preconiza a desospitalização e a inserção dos pacientes com transtornos mentais na sociedade. Desde então, o governo federal tem permitido a redução e o fechamento de leitos em hospitais psiquiátricos de forma gradual, pactuada e planejada, utilizando-se de normatizações do Ministério da Saúde e de avaliações sistemáticas e anuais destas instituições^(7,36). O elevado gasto mediano por paciente com hospitalizações psiquiátricas nessa coorte justifica, em termos de recursos de saúde, a desospitalização, e a baixa utilização desses serviços revela que as políticas públicas adotadas em consonância com a Reforma Psiquiátrica podem estar sendo eficazes.

Para garantir que o processo de desospitalização não provoque a desassistência, os CAPS e as RT configuram como componentes imprescindíveis da política de saúde mental⁽⁷⁾. O CAPS é um serviço de saúde aberto e comunitário do SUS, que se caracteriza como um lugar de referência e tratamento para pessoas que sofrem com transtornos mentais, oferecendo acompanhamento clínico, reinserção social e fortalecimento dos laços familiares e comunitários⁽³⁷⁾. As RT são casas localizadas no espaço urbano, constituídas para responder às necessidades de moradia de pessoas portadoras de transtorno mental⁽³⁸⁾.

De acordo com esta coorte, estes serviços de atendimento de saúde mental, prestados no âmbito ambulatorial e criados para substituir as internações hospitalares, apresentaram um baixo percentual de utilização pelos pacientes e o menor valor de gasto mediano dentre as categorias de procedimentos voltados para o tratamento da esquizofrenia em si. Estes achados podem estar relacionados com a forma de remuneração destes procedimentos.

Até 2002, os recursos do CAPS eram provenientes do teto orçamentário municipal para custeio das ações básicas de saúde por meio do Boletim de Procedimento Ambulatorial (BPA) e não tinha nenhum vínculo com CID-10 e nem com identificação de paciente⁽³⁹⁾. Em 2002, o CAPS passou a ser incluído

na relação de procedimentos estratégicos do SUS, sendo custeados também com recursos provenientes do governo federal, por meio da APAC, e do município, por meio do BPA^(39,40). Já com as RT, os recursos eram provenientes das AIH dos leitos psiquiátricos desocupados, das APAC e de recursos provenientes do teto orçamentário dos municípios de média e alta complexidade⁽⁴¹⁾. Como nesta coorte os procedimentos ambulatoriais foram relacionados por meio da APAC, os demais recursos não foram computados. E ainda, muitos atendimentos podem não ter gerado APAC, levando a valores e número de pacientes subestimados.

O fato desta coorte ter sido estabelecida a partir de bases de dados administrativas imprimiu algumas limitações ao estudo. As informações dos registros administrativos podem estar incompletas ou apresentar inconsistências inerentes à característica retrospectiva do estudo e à base de dados secundárias. Além disso, os valores tabulados foram extraídos diretamente do banco SIA e SIH e não foram feitos estudos de valoração adicionais sobre os dados lançados no sistema. E ainda, como o tratamento da esquizofrenia é complexo e frequentemente requer ajustes de doses, troca e até mesmo associação de medicamentos, este estudo avaliou o medicamento na entrada da coorte e não foi possível avaliar a polifarmácia nesta população. Outra limitação está relacionada com a obtenção dos gastos com acompanhamento psiquiátrico ambulatorial por meio da APAC, subestimando o gasto absoluto e o número de pacientes que utilizaram este procedimento por outras vias durante os onze anos de acompanhamento.

3.6 Conclusão

Os antipsicóticos atípicos foram responsáveis pela maioria dos gastos no tratamento da esquizofrenia no período estudado. A olanzapina foi a mais utilizada, apresentando o maior gasto total e mediano dentre os antipsicóticos, sugerindo a necessidade de estudos que possam elucidar o motivo por esta opção farmacoterapêutica. Os pacientes que iniciaram na coorte com clozapina apresentaram o maior gasto mediano com acompanhamento psiquiátrico ambulatorial e hospitalização psiquiátrica. O que pode inferir uma

gravidade maior destes pacientes devido à indicação deste medicamento para os casos de refratariedade aos demais antipsicóticos.

No âmbito hospitalar, mais da metade dos gastos foi com hospitalizações psiquiátricas, que responderam pelo maior gasto mediano e o menor percentual de pacientes utilizando estes serviços, dentre as categorias de tratamento da esquizofrenia em si. Considerando os procedimentos ambulatoriais, a maioria dos gastos foi com CAPS e o acompanhamento psiquiátrico ambulatorial como um todo mostrou o menor gasto mediano, embora estes valores possam estar subestimados devido à forma de custeio destes procedimentos. De qualquer forma, estes achados tendem a reforçar a estratégia da política nacional de saúde mental de desinstitucionalizar os pacientes com transtornos mentais.

A literatura sobre o tratamento da esquizofrenia no mundo real é escassa e este estudo foi pioneiro em tratar este tema no Brasil, utilizando bases de dados administrativos como fonte de informação. Os resultados encontrados nesta coorte imprimem ao SUS a necessidade de racionalizar os gastos, garantir o uso com qualidade dos medicamentos antipsicóticos e estimular a utilização dos serviços ambulatoriais em detrimento aos hospitalares.

3.7 Referências

1. American Psychiatric A. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®). American Psychiatric Pub, 2013.
2. Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 2013; 382: 1575-86.
3. Almeida-Filho N, Mari JeJ, Coutinho E, et al. Brazilian multicentric study of psychiatric morbidity. Methodological features and prevalence estimates. *Br J Psychiatry*. 1997; 171: 524-9.
4. Menezes PR, Scazufca M, Busatto G, et al. Incidence of first-contact psychosis in São Paulo, Brazil. *Br J Psychiatry Suppl*. 2007; 51: s102-6.
5. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *The American journal of psychiatry*. 2004; 161: 1-56.
6. Brasil C, Brasil. Lei nº 10.216, de 6 de abril de 2001. Dispõe sobre a proteção e os direitos das pessoas portadoras de transtornos mentais e redireciona o modelo assistencial em saúde mental. *Diário Oficial da União*. 2001.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. DAPE. Reforma psiquiátrica e política de saúde mental no Brasil. Brasília, novembro de 2005.
8. Berlinck MT, Magtaz AC, Teixeira M. A Reforma Psiquiátrica Brasileira: perspectivas e problemas. *Revista latinoamericana de psicopatologia fundamental*. 2008; 11: 21-28.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saude. Portaria nº 846, de 31 de outubro de 2002. *Diário Oficial da União*, 04 nov 2002.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saude. Portaria nº 345, de 15 de maio de 2002. Esquizofrenia Refratária. *Diário Oficial da União*, 15 mai 2002.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 364, de 09 de abril de 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Esquizofrenia.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Componente Especializado da Assistência Farmacêutica: inovação para a garantia do acesso a medicamentos no SUS. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 163p.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Da excepcionalidade às linhas de cuidado: o componente especializado da assistência farmacêutica. Ministério da Saúde Brasília, 2010.
14. Acurcio FdA, Brandão CMR, Guerra Júnior AA, et al. Perfil demográfico e epidemiológico dos usuários de medicamentos de alto custo no Sistema Único de Saúde. *Rev bras estud popul*. 2009; 26: 263-82.
15. Coeli CM, Camargo Jr KRd. Avaliação de diferentes estratégias de blocagem no relacionamento probabilístico de registros. *Rev Bras Epidemiol*. 2002; 5: 185-96.
16. Cherchiglia ML, Guerra Júnior AA, Andrade EIG, et al. A construção da base de dados nacional em terapia renal substitutiva (TRS) centrada no indivíduo: aplicação do método de linkage determinístico-probabilístico. *Revista Brasileira de Estudos de População*. 2007; 24: 163-67.
17. Knapp M, Mangalore R, Simon J. The global costs of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2004; 30: 279-93.

18. Suleiman TG, Ohaeri JU, Lawal RA, et al. Financial cost of treating outpatients with schizophrenia in Nigeria. *Br J Psychiatry*. 1997; 171: 364-8.
19. Goeree R, O'Brien BJ, Goering P, et al. The economic burden of schizophrenia in Canada. *Can J Psychiatry*. 1999; 44: 464-72.
20. Knapp M, Razzouk D. Costs of schizophrenia. *Psychiatry*. 2008; 7: 491-94.
21. Weissman EM. Antipsychotic prescribing practices in the Veterans Healthcare Administration--New York metropolitan region. *Schizophr Bull*. 2002; 28: 31-42.
22. Jones PB, Barnes TR, Davies L, et al. Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). *Arch Gen Psychiatry*. 2006; 63: 1079-87.
23. Davies LM, Lewis S, Jones PB, et al. Cost-effectiveness of first- v. second-generation antipsychotic drugs: results from a randomised controlled trial in schizophrenia responding poorly to previous therapy. *Br J Psychiatry*. 2007; 191: 14-22.
24. Lindner LM, Marasciulo AC, Farias MR, et al. Avaliação econômica do tratamento da esquizofrenia com antipsicóticos no Sistema Único de Saúde. *Rev Saúde Pública*. 2009; 43: 62-9.
25. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Portaria nº 204, de 6 de outubro de 1996. Cria novos códigos de medicamentos excepcionais na Tabela Descritiva de Procedimentos do SIA/SUS. *Diário Oficial da União*. 18 nov 1996.
26. Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, et al. Olanzapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010: CD006654.
27. Komossa K, Rummel-Kluge C, Schwarz S, et al. Risperidone versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011: CD006626.
28. Asmal L, Flegar SJ, Wang J, et al. Quetiapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 11: CD006625.
29. Greenberg WM, Citrome L. Ziprasidone for schizophrenia and bipolar disorder: a review of the clinical trials. *CNS Drug Rev*. 2007; 13: 137-77.
30. Asenjo Lobos C, Komossa K, Rummel-Kluge C, et al. Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010: CD006633.
31. Leucht S, Corves C, Arbter D, et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*. 2009; 373: 31-41.
32. National Collaborating Centre for Mental Health (UK et al. *Psychosis and Schizophrenia in Adults: Treatment and Management*. 2014.
33. Park T, Kuntz KM. Cost-effectiveness of second-generation antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Value Health*. 2014; 17: 310-9.
34. Machado-Alba JE, Morales-Plaza CD. Patrones de prescripción de antipsicóticos en pacientes afiliados al Sistema General de Seguridad Social en Salud de Colombia. *Biomédica*. 2013; 33: 418-28.

35. Ahn J, McCombs JS, Jung C, et al. Classifying patients by antipsychotic adherence patterns using latent class analysis: characteristics of nonadherent groups in the California Medicaid (Medi-Cal) program. *Value Health*. 2008; 11: 48-56.
36. Brasil. Ministério da Saúde. Lei nº 10.216, de 6 de abril de 2001. Dispõe sobre a proteção e os direitos das pessoas portadoras de transtornos mentais e redireciona o modelo assistencial em saúde mental. *Diário Oficial da União*. 09 abr 2001.
37. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Saúde mental no SUS: os centros de atenção psicossocial. Brasília: Ministério da Saúde, 2004. 86 p.
38. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas E. Residências terapêuticas: o que são, para que servem? Brasília: Ministério da Saúde, 2004. 16 p.
39. Freire FHMdA. O Sistema de Alocação de Recursos do SUS aos Centros de Atenção Psicossocial: implicações com a proposta de atuação dos serviços substitutivos. 2004.
40. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 189, de 20 de março de 2002. *Diário Oficial da União*. 22 mar 2002.
41. Freire FHMdA. Cartografia do financiamento em saúde mental: modelagens na Rede de Atenção Psicossocial na relação do cuidado à loucura. 2012.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo descreveu o cenário no mundo real quanto aos gastos com medicamentos, serviços ambulatoriais e hospitalares dos pacientes diagnosticados com esquizofrenia. A coorte utilizada foi construída com base em dados administrativos provenientes dos sistemas ambulatoriais e hospitalares do Sistema Único de Saúde e os pacientes foram identificados nestes arquivos e unificados por meio da técnica de pareamento determinístico/probabilístico de base de dados.

Os gastos com medicamentos especializados, que no período do estudo eram denominados “excepcionais” ou de “alto custo”, se destacaram em relação aos serviços ambulatoriais e hospitalares. E, como esperado, os maiores responsáveis por esta disparidade foram os antipsicóticos atípicos. Destaque para a olanzapina, que sozinha respondeu por mais da metade dos gastos com estes medicamentos, chegando a quase 23 vezes o que se gastou com a risperidona, o antipsicótico atípico com o menor gasto em valor absoluto da coorte.

Considerando a intenção de tratar e que a maioria dos pacientes permaneceu com o medicamento de início na coorte, os valores de gasto mediano das categorias de procedimento foram estratificados por antipsicótico. De acordo com os resultados, os pacientes que iniciaram a coorte com olanzapina obtiveram o maior gasto mediano durante os anos de acompanhamento e aqueles que iniciaram com clozapina apresentaram o maior gasto mediano com acompanhamento psiquiátrico ambulatorial e hospitalização psiquiátrica.

Os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas vigentes neste período orientavam a utilização da clozapina, para os casos de refratariedade aos antipsicóticos de primeira geração do Componente Básico da Assistência Farmacêutica, e da risperidona, medicamento considerado de primeira escolha pelos protocolos entre os atípicos. Sendo assim, isto poderia levar os pacientes a utilizarem mais os serviços ambulatoriais e hospitalares devido às características destes medicamentos. Com relação à olanzapina, estudos mais específicos seriam necessários para a compreensão deste achado, pois este

antipsicótico somente seria utilizado como última opção, juntamente com a quetiapina e a ziprasidona. No entanto, foi o mais utilizado da coorte.

A hospitalização para tratamento psiquiátrico obteve o maior gasto mediano e o menor percentual de utilização frente às outras categorias de procedimentos voltados para o tratamento da esquizofrenia em si. O que sugere, pelo menos em termos financeiros, a implantação de uma estratégia que privilegie outros serviços em detrimento à hospitalização. Incentivando a adesão do paciente ao tratamento medicamentoso, estimulando à utilização de serviços de acompanhamento extra-hospitalares e investindo nos projetos e na infraestrutura dos serviços ambulatoriais.

A Reforma Psiquiátrica Brasileira traz consigo parte destas premissas e tem inspirado a desinstitucionalização dos pacientes com transtorno mental e a implantação de tratamentos e acompanhamentos alternativos à hospitalização. Dados do Ministério da Saúde tem demonstrado uma redução contínua no percentual de recursos da saúde mental direcionados para os serviços hospitalares, desde o processo de delineamento progressivo da política de saúde mental em consonância com a Reforma Psiquiátrica (BRASIL, 2015). O que poderia ser um indício da eficácia desta estratégia adotada.

Os gastos com o acompanhamento psiquiátrico em nível ambulatorial apresentaram menor valor mediano e menor percentual de gasto absoluto. Embora estes valores e o percentual de usuários destes serviços possam estar subestimados, devido à forma de custeio, dados do Ministério da Saúde apontam para um aumento na oferta destes serviços no decorrer dos anos (BRASIL, 2015), deixando evidente um dos motivos pelo qual a política de saúde mental segue os preceitos da Reforma Psiquiátrica e busca fomentar os serviços extra-hospitalares, a questão financeira.

O gasto com antipsicóticos e o percentual de utilização de hospitalização psiquiátrica necessitam de um estudo mais voltado para estes achados, pois criam expectativas quanto ao prognóstico destes pacientes durante o período de acompanhamento. Mesmo não sendo o foco deste trabalho, a adesão ao tratamento medicamentoso e às terapias não medicamentosas podem contribuir com menos hospitalizações por recaídas ou agudização da

esquizofrenia, refletindo na qualidade de vida e nos gastos com a estabilização do paciente.

Os resultados deste estudo devem ser vistos sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde e podem auxiliar nas discussões a respeito do tema, subsidiando o processo de tomada de decisão quanto às alternativas terapêuticas a serem disponibilizadas para pacientes com esquizofrenia. Ademais, este trabalho respalda a necessidade de novas investigações visando à disseminação e a defesa das melhores evidências científicas em favor do paciente e da sociedade.

5 CONCLUSÕES

O gasto com medicamentos representou o maior impacto na despesa geral dos pacientes com esquizofrenia, seguido pelas hospitalizações e pelos procedimentos ambulatoriais durante os onze anos de acompanhamento. Os antipsicóticos atípicos responderam pelo maior volume de recursos despendidos, tendo a olanzapina como o medicamento mais utilizado e o que obteve o maior valor de gasto total e mediano. A opção pela olanzapina na condução da farmacoterapia nestes pacientes necessita de estudos mais específicos que possam esclarecer este achado. No âmbito hospitalar, mais da metade dos gastos foi com hospitalizações psiquiátricas em hospital especializado, seguido pelo hospital dia e hospital geral, e estas hospitalizações obtiveram o maior gasto mediano e o menor percentual de pacientes utilizando estes serviços. Considerando os procedimentos ambulatoriais, a maioria dos gastos foi com o acompanhamento aos pacientes em Centro de Atenção Psicossocial e o acompanhamento psiquiátrico ambulatorial obteve o menor gasto mediano dentre os procedimentos voltados para o tratamento da esquizofrenia em si. O que reforça a estratégia da política nacional de saúde mental de desinstitucionalizar os pacientes com transtornos mentais, pautada pelas premissas da Reforma Psiquiátrica Brasileira. Os pacientes que iniciaram na coorte com clozapina apresentaram o maior gasto mediano com acompanhamento psiquiátrico ambulatorial e hospitalização psiquiátrica, o que pode inferir uma gravidade maior destes pacientes devido à indicação deste medicamento para os casos de refratariedade aos demais antipsicóticos, de acordo com os protocolos clínicos para o tratamento da esquizofrenia. Os resultados encontrados neste estudo se mostram relevantes e imprimem ao Sistema Único de Saúde a necessidade de racionalizar os gastos, garantir o uso com qualidade dos medicamentos antipsicóticos e estimular a utilização dos serviços ambulatoriais em detrimento aos hospitalares.

6 REFERÊNCIAS

ACURCIO, FA; et al. Perfil demográfico e epidemiológico dos usuários de medicamentos de alto custo no Sistema Único de Saúde. **Rev. bras. estud. popul.** 2009; 26 (2): 263.

ALEMAN, A; KAHN, SR; SELTEN, JP. Sex differences in the risk of Schizophrenia. **Arch Gen Psychiatry.** 2003; 60:565-571.

ALMEIDA-FILHO, N; et al. Brazilian multicentric study of psychiatric morbidity. **The British Journal of Psychiatry.** 1997 171: 524-529.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders.** Fifth Editilon. 2013.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Practice Guideline For The Treatment Of Patients With Schizophrenia.** Second Edition. 2004.

ANDRADE, L; et al. Prevalence of ICD-10 mental disorders in a catchment area in the city of São Paulo, Brazil. **Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol** (2002) 37: 316–325.

ASCHER-SVANUM, H; et al. Medication adherence levels and differential use of mental-health services in the treatment of schizophrenia. **BMC Research Notes** 2009, 2:6.

BRANDÃO, CMR; et al. Gastos do Ministério da Saúde do Brasil com Medicamentos de Alto Custo: Uma Análise Centrada no Paciente. **Value in Health** 14 (2011) s71 – s77.

BRASIL. Portaria Interministerial nº 3 MPAS/MS/MEC de 15 de dezembro de 1982. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME. Gabinete do Ministro. Dez, 1982.

BRASIL. Portaria nº 142, de 06 de outubro de 1993 da Secretaria de Assistência à Saúde (SAS) do Ministério da Saúde. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, out. 1983.

BRASIL. Portaria SAS/MS nº 204, de 06 de novembro 1996. Cria novos códigos de medicamentos excepcionais na Tabela Descritiva de Procedimentos do SIA/SUS. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 18 de novembro de 1996a.

BRASIL. Portaria nº 2.043, de 11 de outubro de 1996. Alta Complexidade em Geral. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF. n 199 de 14 de outubro de 1996b.

BRASIL. Portaria nº 409, de 5 de Agosto de 1999. Alta Complexidade em Geral. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, ago 1999.

BRASIL. Portaria/GM nº 106 - De 11 de fevereiro de 2000. Institui os Serviços Residenciais Terapêuticos. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, fev. 2000a.

BRASIL. Portaria nº 1.220, de 7 de novembro de 2000. Criação do Serviço Residencial Terapêutico em Saúde Mental, da atividade profissional Cuidador em Saúde, o grupo de procedimentos Acompanhamento de Pacientes e o subgrupo Acompanhamento de Pacientes Psiquiátricos, o procedimento Residência Terapêutica em Saúde Mental, dentre outros. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, nov. 2000b.

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

BRASIL. Portaria nº 1.318, de 23 de julho de 2002, do Gabinete do Ministro. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, de 23 jul. 2002a

BRASIL. Portaria SAS/MS nº 345, De 15 De Maio De 2002, Do Gabinete Do Ministro. Aprovar, Protocolo Clínico E Diretrizes Terapêuticas – Esquizofrenia Refratária. **Diário Oficial Da União**, Brasília, DF, mai de 2002b

BRASIL. Portaria SAS/MS nº 846, De 31 de Outubro De 2002, Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Esquizofrenia Refratária. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF nº 213 de 04 nov. 2002c.

BRASIL. Portaria nº 189, de 20 de março de 2002. Protocolo Clínico E Diretrizes Terapêuticas Esquizofrenia Refratária. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, mar, 2002d

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

BRASIL. Portaria nº 246, de 17 de fevereiro de 2005. Destina incentivo financeiro para implantação de Serviços Residenciais Terapêuticos e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, fev, 2005b

BRASIL. Portaria nº 2.577, de 27 de Outubro de 2006. Aprova o Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, de 27 out. 2006.

BRASIL. Portaria nº 204, de 29 de Janeiro de 2007. Regulamenta o financiamento e a transferência de recursos federais para as ações e serviços de saúde, na forma de blocos de financiamento. **Diário Oficial da União**, Brasília, jan. 2007.

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

BRASIL. Ministério da Saúde. Da excepcionalidade às linhas de cuidado: o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Série B. Textos Básicos de Saúde. 262 p. 2010.

BRASIL. Portaria nº 3.090, de 23 de dezembro de 2011. Dispõe sobre Atenção Psicossocial, repasse de recursos de incentivo de custeio e custeio mensal para implantação e/ou implementação e funcionamento dos Serviços Residenciais Terapêuticos. **Diário Oficial da União**. Brasília, DF, dez, 2011.

BRASIL. Portaria nº 857, de 22 de agosto de 2012. Tabela de Incentivos das Redes do Sistema de Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde e dos Centros de Atenção Psicossocial (CAPS) **Diário Oficial da União**. Brasília, DF, ago, 2012

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

BRASIL. Ministério da Saúde. Componente Especializado da Assistência Farmacêutica: inovação para a garantia do acesso a medicamentos no SUS – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Saúde Mental em Dados – 12, ano 10, nº 12. Informativo eletrônico. Brasília: outubro de 2015

CARIAS, CM; et al. Medicamentos de dispensação excepcional: histórico e gastos do Ministério da Saúde do Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 45, n. 2, p.233-240. 2011

FALKAI, P; et al. Diretrizes da Federação Mundial das Sociedades de Psiquiatria Biológica para o Tratamento Biológico da Esquizofrenia Parte 1: Tratamento agudo. **Rev. Psiq. Clín.** 33, supl 1; 7-64, 2006.

FRANK, R.G. Quality-Constant “Prices” For The Ongoing Treatment Of Schizophrenia: An Exploratory Study. **Q Rev Econ Finance**. 2004 July ; 44(3): 390–409.

FREIRE, FHMA. O Sistema de alocação de recursos do SUS aos Centros de Atenção Psicossocial: implicações com a proposta de atuação dos serviços substitutivos. [Dissertação de Mestrado]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz. Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca. 2004.

HASAN, A; et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry. Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 1: Update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. **The World Journal of Biological Psychiatry**, 2012; 13: 318–378.

HASAN, A; et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry. Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 2: Update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. **The World Journal of Biological Psychiatry**, 2013; 14: 2–44.

JABLENSKY, A. Epidemiology of schizophrenia: the global burden of disease and disability. **Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci** (2000) 250 : 274–285

JIBSON, MD; TANDON, R. New atypical antipsychotic medications. **Journal of Psychiatric Research**; 1998; 32; 215-228.

KANE, JM; CORRELL, CU; Pharmacologic treatment of schizophrenia. **Dialogues Clin Neurosci**. 2010;12:345-357.

KESHAVAN, MS; NASRALLAH, HA; TANDON, R. Moving Ahead with the Schizophrenia Concept: From the Elephant to the Mouse. **Schizophr Res**. 2011 April ; 127(1-3): 3–13.

LEUCHT, S; et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. **Lancet** 2009; 373: 31–41

McGRATH J. J. Myths And Plain Truths About Schizophrenia Epidemiology – the NAPE lecture 2004. **Acta Psychiatr Scand** 2005: 111: 4–11.

McGRATH, J. et al. Schizophrenia: A Concise Overview of Incidence, Prevalence, and Mortality. **Epidemiol Rev** 2008;30:67–76

MENEZES, PR; et al. Incidence of first-contact psychosis in São Paulo. **British Journal Of Psychiatry** (2007), 191 (suppl . 51) , s102 s106.

MESSIAS, E; CHEN, CHUAN-YU; EATON, WW. Epidemiology of Schizophrenia: Review of Findings and Myths. **Psychiatr Clin North Am**. 2007 September ; 30(3): 323–338.

MOGADOURO, MA. et al. Mortalidade e esquizofrenia. **Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo**. 2009; 54(3): 119-2.

NICE. National Collaborating Centre for Mental Health. The NICE Guideline on treatment and management. Psychosis and schizophrenia in adults. Updated Edition. 2014.

SILVA, RCB. Esquizofrenia: uma revisão. **Psicologia USP**, 2006, 17(4), 263-285.

VIEIRA, FS. Gasto do Ministério da Saúde com medicamentos: tendência dos programas de 2002 a 2007. **Rev Saúde Pública** 2009;43(4):674-81

ADENDO 1 - Projeto de Pesquisa

Wallace Breno Barbosa

**GASTOS COM ANTIPSICÓTICOS EM PACIENTES COM
ESQUIZOFRENIA ATENDIDOS PELO SISTEMA ÚNICO DE
SAÚDE, NO PERÍODO DE 2000 A 2010, BRASIL.**

Belo Horizonte/ MG

2014

Wallace Breno Barbosa

**GASTOS COM ANTIPSICÓTICOS EM PACIENTES COM
ESQUIZOFRENIA ATENDIDOS PELO SISTEMA ÚNICO DE
SAÚDE, NO PERÍODO DE 2000 A 2010, BRASIL.**

Projeto de Pesquisa para ser apresentado na Banca de Qualificação do Mestrado do Programa de Pós Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica, da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), como requisito parcial para à obtenção do título de Mestre.

Área de Concentração: Farmacoeconomia

Orientador: Prof. Dr. Augusto Afonso Guerra Júnior

Belo Horizonte – MG

2014

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

QUADRO 1. Sintomas a serem considerados nos critérios diagnósticos para esquizofrenia ou episódio esquizofrênico conforme CID-10.....	86
QUADRO 2. Classificação dos subtipos de esquizofrenia conforme CID-10....	87
QUADRO 3. Divisão dos medicamentos que fazem parte do CEAF em grupos e segundo características e responsabilidade.....	95
QUADRO 4. ASG disponibilizados pelo CEAF para o tratamento da esquizofrenia.....	97
TABELA 1. Gasto anual com compra de medicamentos do CEAF, por fonte de recurso, de 2002 a 2008.....	98

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIH	Autorização de Internação Hospitalar
APAC	Autorização de Procedimento Ambulatorial de Alta Complexidade
APG	Antipsicótico de Primeira Geração
ASG	Antipsicótico de Segunda Geração
CBAF	Componente Básico da Assistência Farmacêutica
CEAF	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
CEME	Central de Medicamentos
CID-10	Classificação Internacional de Doenças – décima edição
CIT	Comissão Intergestores Tripartite
CMDE	Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional
CNS	Conselho Nacional de Saúde
DATASUS	Departamento de Informática do SUS
DF	Distrito Federal
ECT	Eletroconvulsoterapia
EMT	Estimulação Magnética Transcraniana
GM	Gabinete do Ministro
LME	Laudo para Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos
Mg	Miligrama
MG	Minas Gerais
MS	Ministério da Saúde
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PNAF	Política Nacional de Assistência Farmacêutica
PNM	Política Nacional de Medicamento

RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
SAS	Secretaria de Assistência a Saúde
SEP	Sintoma Extrapiramidal
SES	Secretaria Estadual de Saúde
SIA	Sistema de Informação Ambulatorial
SUS	Sistema Único de Saúde

Sumário

1. INTRODUÇÃO	79
2. REVISÃO DE LITERATURA	82
2.1 A esquizofrenia	82
2.2 A esquizofrenia e suas fases	83
2.3 Epidemiologia	84
2.4 Diagnóstico	85
2.5 Tratamento	87
2.5.1 Antipsicóticos.....	90
3. A ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA	91
3.1 Histórico	91
3.2 O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica	94
3.2.1 O acesso aos medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.....	95
3.2.2 A Autorização de Procedimento de Alta Complexidade - APAC.....	96
3.2.3 Os medicamentos antipsicóticos para tratamento da esquizofrenia.....	97
3.2.4 Gastos com o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.....	97
4. JUSTIFICATIVA	99
5. OBJETIVO	100
5.1 Objetivo geral	100
5.2 Objetivos específicos	100
6. PROPOSTA METODOLÓGICA	101
6.1 População	101
6.2 Período de Estudo	102
6.3 Seleção de Pacientes	102
6.4 Variáveis do estudo	102
a) variável resposta:.....	102
b) variáveis explicativas:.....	102
6.5 Análise dos dados	103
a) Análise descritiva dos dados:.....	103
b) Análise estatística:.....	103
7. RESULTADOS ESPERADOS	105
8. LIMITAÇÕES	105
9. ASPECTOS ÉTICOS	105

10. CRONOGRAMA.....	106
10.1 Disciplinas cursadas.....	107
10.2 Disciplinas em curso.....	107
11. VIABILIDADE.....	107
REFERÊNCIAS	108

1. INTRODUÇÃO

A esquizofrenia e os denominados transtornos esquizofrênicos constituem um grupo de distúrbios mentais graves, sem sintomas patognomônicos, mas caracterizados por distorções do pensamento e da percepção, por inadequação e embotamento do afeto. Os pacientes não apresentam prejuízo da capacidade intelectual, embora ao longo do tempo possam aparecer prejuízos cognitivos (BRASIL, 2013).

Geralmente começa no final da adolescência ou início da idade adulta (OMS, 2014) e suas causas são ainda desconhecidas (BRASIL, 2013). Porém, há consenso em atribuir a desorganização da personalidade, verificada na esquizofrenia, à interação de variáveis culturais, psicológicas e biológicas, entre as quais se destacam as de natureza genética (SILVA, 2006).

No mundo, 25 milhões de pessoas sofrem de esquizofrenia (OMS, 2014). Possuindo uma incidência relativamente baixa, em torno de 0,1 – 0,7 novos casos para cada 1.000 habitantes por ano, mas de alta prevalência, ao redor de 0,9 - 11 por 1.000 habitantes (SILVA, 2006).

A maioria dos casos de esquizofrenia pode ser tratada e as pessoas afetadas podem levar uma vida produtiva e ser integrado na sociedade. Quanto mais cedo se inicia o tratamento mais eficaz ele será. No entanto, quase todas as pessoas com esquizofrenia crônica não recebem tratamento ou não o realizam de maneira adequada, o que contribui para a cronicidade. Apesar da gravidade, as evidências mostram que o tratamento reduz pela metade o risco de recidiva depois de um ano, com até 77% de ser livre de recaídas (OMS, 2014).

Os antipsicóticos são os medicamentos indicados no tratamento da esquizofrenia. Seus efeitos neurolépticos podem evitar a progressão da doença em sua fase inicial e sua recidiva, desde que iniciado precocemente, utilizado de forma regular e em longo prazo (FALKAI *et al*, 2006a). Sabe-se também que intervenções não farmacológicas podem potencializar o tratamento medicamentoso. É o caso da eletroconvulsoterapia (ECT), da estimulação

magnética transcraniana (EMT) e dos tratamentos psicossociais, que incluem a terapia cognitivo-comportamental e a terapia familiar sistêmica (BRASIL, 2013).

Embora os medicamentos adjuvantes para as condições de comorbidades entre os pacientes possam ser associadas, a monoterapia antipsicótica deve ser a primeira escolha. Seja com os Antipsicóticos de Primeira Geração (APS), também conhecidos como típicos (haloperidol e clopromazina, por exemplo), ou com os Antipsicóticos de Segunda Geração (ASG), chamados de atípicos (clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona e ziprasidona, por exemplo). APG e ASG se diferenciam, principalmente, quanto à redução dos sintomas negativos, depressivos e cognitivos, a tolerabilidade e, particularmente, quanto aos Sintomas Extrapiramidais (SEP) (FALKAI *et al*, 2006a).

Enquanto os antipsicóticos típicos podem ser encontrados no Componente Básico da Assistência Farmacêutica (BRASIL, 2013), os atípicos são considerados pelo sistema público de saúde como sendo de alto custo (NICOLINO *et al*, 2011) e se encontram no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF). Para aquisição dos ASG, o paciente necessita atender critérios, normas e diretrizes pré-estabelecidos pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2013).

A elaboração e a publicação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para as doenças e condições tratadas com os medicamentos, que hoje integram o CEAF, consolidam o processo de criação de políticas públicas baseadas em evidências científicas (BRASIL, 2010). Além de configurarem como estratégias importantes para a promoção do uso racional dos medicamentos (GUERRA Jr, ACURCIO, 2013), estabelecendo os critérios de diagnóstico de doenças, o algoritmo de tratamento com os medicamentos e as doses adequadas, os mecanismos para o monitoramento clínico quanto à efetividade do tratamento e a supervisão de possíveis efeitos adversos. Ou seja, o PCDT cria mecanismos para a garantia da prescrição segura e eficaz, contribuindo para uma assistência médica e farmacêutica efetiva e de qualidade (BRASIL, 2010).

Além disso, os PCDT auxiliam os gestores de saúde nas três esferas de governo, como instrumento de apoio na disponibilização de procedimentos e na tomada de decisão quanto à aquisição e dispensação de medicamentos, tanto no âmbito da atenção primária como no da atenção especializada. Cumprindo um papel fundamental nos processos de gerenciamento dos programas de assistência farmacêutica, na educação em saúde, para profissionais e pacientes, e nos aspectos legais envolvidos no acesso a medicamentos e na assistência como um todo (BRASIL, 2010).

Num contexto de direito universal e integral à saúde, mas com limitados recursos públicos, uma adequada assistência farmacêutica é parte essencial da assistência à saúde, e o acesso a medicamentos é, em muitos casos, fundamental para o processo de atenção integral à saúde (GUERRA Jr, ACURCIO, 2013; BRASIL, 2010).

Tendo em vista a gravidade da esquizofrenia e a escassez de estudos sobre a utilização do CEAF, torna-se oportuna a realização de investigações que avaliem o perfil dos usuários com esquizofrenia deste componente, bem como uma maior compreensão dos gastos do SUS com os antipsicóticos atípicos para estes pacientes.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 A esquizofrenia

A esquizofrenia foi inicialmente descrita pelo psiquiatra alemão Emil Kraepelin no final do século XIX como demência precoce, pois começava no início da vida e quase invariavelmente levava a problemas psíquicos. Posteriormente, já no século XX, como esquizofrenia pelo psiquiatra suíço Eugen Bleuler, indicando a presença de um cisma entre pensamento, emoção e comportamento nas pessoas afetadas (SILVA, 2006).

A esquizofrenia é um transtorno mental grave (OMS, 2014) e suas causas são ainda desconhecidas (SILVA, 2006). Atualmente tem-se procurado determinar o papel de variáveis biológicas específicas, tais como os fatores genéticos e bioquímicos (FALKAI *et al*, 2006a), principalmente a “hipótese dopaminérgica”, aumento da atividade dopaminérgica em relação à atividade colinérgica (FREDERICO *et al*, 2008), e as alterações sutis na morfologia cerebral (FALKAI *et al*, 2006a). O modelo de doença de maior aceitação é o da “vulnerabilidade *versus* estresse”. Este conceito propõe que a presença de fatores de vulnerabilidade baseados em um componente biológico aumenta o risco para o desenvolvimento de sintomas na presença de estressores complexos (fatores físicos, ambientais e psicológicos) e na falha dos mecanismos para lidar com eles (SILVA, 2006).

É caracterizada por perturbações profundas no pensamento, afetando linguagem, percepção e perda do juízo crítico da realidade. Muitas vezes, inclui experiências psicóticas, como vozes, ilusões auditivas (OMS, 2014), alucinações e delírios. Além da perturbação das emoções e do afeto, déficits cognitivos e avolição. Podendo surgir de forma abrupta, mas principalmente de forma insidiosa (SILVA, 2006). Sempre apresentando sintomas diferentes em múltiplos domínios, de forma muito heterogênea em diferentes indivíduos e também variabilidade nos indivíduos ao longo do tempo (FALKAI *et al*, 2006a).

A compreensão de dimensões positivas e negativas propostas por Crow (1980) teve grande influência sobre o conceito de esquizofrenia (ELKIS, 2000; CROW, 1980). Os *sintomas positivos* incluem delírios e ideação delirante, alucinações, distúrbios das associações, sintomas catatônicos, agitação, vivências de influência externa e desconfiança. Os *sintomas negativos* referem-se ao estreitamento e à redução das expressões emocionais, com diminuição da produtividade do pensamento e da fala, retraimento social e diminuição dos comportamentos direcionados a metas (FALKAI *et al*, 2006a).

2.2 A esquizofrenia e suas fases

A esquizofrenia pode ser visto como uma doença que se desenvolve em fases: pré-mórbido, prodrômica e psicótica (APA, 2004).

A fase pré-mórbida abrange um período de função normativa, embora a pessoa possa experimentar eventos que contribuam para o desenvolvimento da doença subsequente, incluindo complicações na gravidez e no parto durante os períodos pré-natais e perinatais, trauma e estresse familiar durante a infância e adolescência (APA, 2004).

A fase prodrômica envolve uma mudança de funcionamento pré-mórbido e estende-se até o momento do início da psicose, geralmente associado com a presença dos sintomas positivos. Ela pode durar apenas algumas semanas ou meses, mas geralmente se estende de 2 a 5 anos e frequentemente não é reconhecida ou tratada. Durante a fase prodrômica a pessoa experimenta prejuízo funcional substancial e sintomas inespecíficos como distúrbios do sono, ansiedade, irritabilidade, humor deprimido, dificuldade de concentração, fadiga e déficits comportamentais, tais como a deterioração no desempenho de funções e isolamento social (FALKAI *et al*, 2006a; APA, 2004).

O primeiro episódio psicótico pode levar de 1 a 2 anos, em média, e decorre entre o aparecimento dos primeiros sintomas psicóticos e o primeiro tratamento adequado. A fase psicótica progride através de uma fase aguda, uma fase de

recuperação ou de estabilização e uma fase estável (FALKAI *et al*, 2006a; APA, 2004).

A fase aguda se refere à presença de sintomas psicóticos evidentes, como delírios, alucinações, pensamento desorganizado e desordem do pensamento formal. Os sintomas negativos, muitas vezes tornam-se mais graves, e os pacientes geralmente não são capazes de cuidar de si de forma adequada. A fase de estabilização ou recuperação dura cerca de seis meses, podendo chegar até dezoito meses, após o tratamento agudo. Na fase estável, sintomas positivos e negativos residuais que possam estar presentes são relativamente consistentes em amplitude e, geralmente, menos graves do que na fase aguda. Alguns pacientes podem ser assintomáticos, enquanto outros apresentam sintomas menos específicos, tais como tensão, ansiedade, depressão ou insônia (FALKAI *et al*, 2006a; APA, 2004).

2.3 Epidemiologia

Os transtornos esquizofrênicos afetam aproximadamente 0,6% da população, podendo chegar até a 3% dependendo dos critérios diagnósticos utilizados e a maioria na faixa etária entre 15 a 35 anos. Casos novos são raros antes da puberdade e depois dos 50 anos (OMS, 2014; MARI, LEITÃO, 2000).

Diferentes estimativas de incidência sugerem a ocorrência de quatro casos novos por ano para uma população de 10.000 habitantes. O que indica uma incidência real entre 1 a 7 casos novos para 10.000 habitantes por ano. Não havendo evidência de diferença entre os sexos, tanto na incidência quanto na prevalência. A alta prevalência de esquizofrenia em relação à incidência deve-se à sua cronicidade (MARI, LEITÃO, 2000).

Estudos epidemiológicos realizados no Brasil originam estimativas de incidência e prevalência compatíveis com as observadas em outros países (MARI, LEITÃO, 2000). Um estudo conduzido por Leitão *et al* (2006) calculou a quantidade de pacientes com diagnóstico de esquizofrenia no Estado de São

Paulo, e obteve uma prevalência de 0,7% sobre os dados populacionais obtidos pelo censo (DALTIO, MARI, FERRAZ, 2007; LEITÃO *et al*, 2006).

O começo da doença é mais precoce no homem do que na mulher. Entretanto, na presença de história familiar positiva para distúrbios psicóticos, a idade de início é mais precoce para ambos os sexos. As mulheres apresentam um curso mais brando da esquizofrenia e, portanto, um melhor prognóstico e uma melhor possibilidade de adaptação social (MARI, LEITÃO, 2000).

Apesar dos avanços no diagnóstico, nos tratamentos e na humanização do cuidado, os pacientes com esquizofrenia continuam apresentando taxas elevadas de mortalidade e significativa redução da expectativa de vida, quando comparados com a população em geral, tanto em decorrência de mortes por causas naturais (como doenças cardiovasculares) quanto por não-naturais (como acidentes, homicídios e principalmente suicídios) (MOGADOURO *et al*, 2009).

2.4 Diagnóstico

O diagnóstico da esquizofrenia é clínico e considerando os critérios da CID-10 (Classificação Internacional de Doenças e de Problemas Relacionados à Saúde) depende da ocorrência de pelo menos uma das síndromes, sinais e sintomas de maior hierarquia ou pelo menos dois grupos dos sinais e sintomas de menor hierarquia (Quadro 1) e devem estar presentes durante a maior parte do tempo no último mês ou por algum tempo durante a maioria dos dias (BRASIL, 2013).

Além disso, o diagnóstico não deve ser feito na presença de sintomas depressivos ou maníacos, a menos que seja claro que os sintomas sejam anteriores à perturbação afetiva (BRASIL, 2013). Nem deve ser diagnosticada na presença de doença cerebral manifesta (FALKAI *et al*, 2006a) ou durante estados de intoxicação por drogas ou abstinência (BRASIL, 2013).

QUADRO 1. Sintomas a serem considerados nos critérios diagnósticos para esquizofrenia ou episódio esquizofrênico conforme CID-10.

SINTOMAS DE MAIOR HIERARQUIA

- ✓ eco, inserção, roubo ou irradiação de pensamento

- ✓ delírios de controle, influência ou passividade, claramente relacionados ao corpo ou a movimentos dos membros ou a pensamentos, ações ou sensações específicos, percepção delirante;

- ✓ vozes alucinatórias fazendo comentários sobre o comportamento do paciente ou discutindo entre si, ou outros tipos de vozes alucinatórias advindas de alguma parte do corpo;

- ✓ delírios persistentes de outros tipos que sejam culturalmente inapropriados e completamente impossíveis (por exemplo, ser capaz de controlar o tempo ou estar em comunicação com alienígenas).

SINTOMAS DE MENOR HIERARQUIA

- ✓ alucinações persistentes, de qualquer modalidade, quando ocorrerem todos os dias, por pelo menos 1 mês, quando acompanhadas por delírios (os quais podem ser superficiais ou parciais), sem conteúdo afetivo claro ou quando acompanhadas por ideias superestimadas persistentes;

- ✓ neologismos, interceptações ou interpolações no curso do pensamento, resultando em discurso incoerente ou irrelevante;

- ✓ comportamento catatônico, tal como excitação, postura inadequada, flexibilidade cêrea, negativismo, mutismo e estupor;

- ✓ sintomas "negativos", tais como apatia marcante, pobreza de discurso, embotamento ou incongruência de respostas emocionais (deve ficar claro que tais sintomas não são decorrentes de depressão ou medicamento neuroléptico).

Fonte: Adaptado de Brasil, 2013 e Falkai, *et al*, 2006a

É essencial observar que o diagnóstico é um processo e não um evento único. Apresentando enormes implicações para o planejamento do tratamento de curto e longo prazo. À medida que novas informações estejam disponíveis sobre o paciente e seus sintomas, o diagnóstico do paciente deve ser reavaliado e, se necessário, o plano de tratamento muda (APA, 2004). Até porque, o curso da esquizofrenia é variável, pois cerca de 30% dos casos apresentam recuperação completa ou quase completa, em torno de 30% com remissão incompleta e prejuízo parcial de funcionamento e os mesmos 30% com deterioração importante e persistente da capacidade de funcionamento profissional, social e afetivo (BRASIL 2013).

Com a uniformização dos sintomas, dos critérios diagnósticos, da identificação das anormalidades biológicas e do advento das drogas antipsicóticas, foi possível o surgimento de classificações mais precisas de subtipos esquizofrênicos (Quadro 2) (SILVAM 2006; APA, 2004). De acordo com a CID-10, esses subtipos incluem: o hebefrênico, onde o afeto embotado ou inapropriado é proeminente; o catatônico, no qual auto-sintomas característicos (catatonia) são permanentes; o desorganizado, onde predominam discurso e comportamento desorganizados; o paranóide, no qual estão presentes predominantemente ilusões ou alucinações auditivas; o indiferenciado, que é uma categoria não-específica e a esquizofrenia simples, assim chamada por seu curso e sintomas negativos permanentes da doença (FALKAI *et al*, 2006^a).

QUADRO 2. Classificação dos subtipos de esquizofrenia conforme CID-10.

CAPÍTULO V – TRANSTORNOS MENTAIS E COMPORTAMENTAIS

F20.0 - Esquizofrenia paranoide

F20.1 - Esquizofrenia hebefrênica

F20.2 - Esquizofrenia catatônica

F20.3 - Esquizofrenia indiferenciada

F20.4 - Depressão pós-esquizofrênica

F20.5 - Esquizofrenia residual

F20.6 - Esquizofrenia simples

F20.8 - Outras esquizofrenias

Fonte: Adaptado de Brasil, 2013 e Falkai, *et al.*, 2006a

2.5 Tratamento

A esquizofrenia é uma condição heterogênea que tem curso e desfecho variados e afetam muitos aspectos da vida do paciente. O atendimento da maior parte dos pacientes que sofrem deste transtorno envolve esforços múltiplos e a abordagem de uma equipe multidisciplinar (FALKAI *et al*, 2006b).

Uma vez que o diagnóstico e as circunstâncias clínicas e psicossociais tenham sido estabelecidos, planeja-se o tratamento e identifica suas metas, que variam de acordo com a fase e a gravidade da doença (APA, 2004).

O planejamento do tratamento busca: reduzir a frequência, a duração e a gravidade dos episódios; reduzir ou eliminar os sintomas; reduzir a morbidade e a mortalidade globais por tal distúrbio; melhorar a função psicossocial, a independência e promover e manter a recuperação dos efeitos debilitantes da doença, na medida do possível (FALKAI *et al*, 2006b). A identificação das metas visa medir os resultados dos efeitos do tratamento e ter expectativas realistas sobre os graus de melhoria dos pacientes (APA, 2004).

Alvos de tratamento e, portanto, de avaliação, pode incluir sintomas positivos e negativos, depressão, ideação e comportamentos suicidas, transtornos por uso de substância, comorbidades médicas, transtorno de estresse pós-traumático e uma gama de potenciais problemas de ajustamento comunitário. Incluindo falta de moradia, isolamento social, desemprego, vitimização e envolvimento no sistema de justiça criminal (APA, 2004).

O tratamento da esquizofrenia requer a plena compreensão do paciente quanto às suas necessidades e metas, conflitos e defesas, mecanismos de superação e recursos disponíveis. Todos aqueles envolvidos no tratamento precisam entender os fatores biológicos, interpessoais, sociais e culturais que exercem influência na recuperação do paciente (FALKAI *et al*, 2006a).

Na fase aguda do tratamento (com duração de semanas a meses), definida por um episódio psicótico agudo (FALKAI *et al*, 2006a), as principais metas são estabelecer um acordo com o paciente e a família para prevenir dano, controlar o comportamento anormal, reduzir a intensidade da psicose e dos sintomas associados (agitação, agressão, sintomas negativos, sintomas afetivos), dar atenção aos fatores que levaram à ocorrência do episódio agudo e realizar um rápido retorno ao melhor nível de funcionamento (APA, 2004).

Nesta fase, um psiquiatra pode avaliar o risco de um paciente se tornar perigoso para si ou para os outros. E considerando a relativa segurança da maior parte das medicações antipsicóticas, pode começar o tratamento com a medicação que julgar apropriada, mesmo sem o consentimento do paciente (FALKAI *et al*, 2006a).

Durante a fase de estabilização (usualmente com duração de 3 a 6 meses), as metas de tratamento são: reduzir o estresse sobre o paciente e dar suporte para minimizar a probabilidade de recidiva; aumentar a adaptação do paciente à vida na comunidade; buscar a redução progressiva dos sintomas consolidando a remissão e promover o processo de reabilitação. Se o paciente apresenta melhora com determinado esquema medicamentoso, recomenda-se sua manutenção por pelo menos seis meses (APA, 2004). Também é fundamental avaliar a persistência de efeitos colaterais e ajustar a farmacoterapia de forma adequada para minimizá-los, uma vez que os efeitos adversos contribuem para a não aderência à medicação e, portanto, para a ocorrência de recidivas (FALKAI *et al*, 2006a).

As metas do tratamento durante a fase manutenção (que dura de meses a anos) são: garantir que a remissão ou o controle dos sintomas seja sustentado; que o paciente mantenha ou melhore seu nível de funcionamento e sua qualidade de vida; que as exacerbações de sintomas ou as recidivas sejam efetivamente tratadas e que a monitorização dos efeitos adversos seja feita continuamente. Para a maioria das pessoas com esquizofrenia e quadro clínico estabilizado, as intervenções psicossociais são recomendadas como um tratamento complementar, que também é útil para a efetividade do tratamento farmacológico, podendo melhorar a evolução. O principal objetivo da intervenção farmacológica nesta fase é prevenir recidivas e ajudar a manter o paciente suficientemente estável para viver uma vida tão normal quanto possível (FALKAI *et al*, 2006a).

Embora haja uma orientação de se proceder com a monoterapia, principalmente com os antipsicóticos (BRASIL, 2013), uma grande variedade de medicamentos tem sido adicionados na intervenção farmacológica. Seja com o intuito de aumentar a eficácia no tratamento dos sintomas da esquizofrenia, como os sintomas positivos e negativos residuais, seja para tratar outros sintomas associados à doença, como a depressão e os efeitos adversos como os SEP (FALKAI *et al*, 2006a; APA 2004).

Somam-se ainda como estratégias complementares, a ECT, a EMT e os tratamentos psicossociais, que incluem terapia cognitivo-comportamental e terapia familiar sistêmica (FALKAI *et al*, 2006a; APA, 2004).

2.5.1 Antipsicóticos

O termo antipsicótico refere-se a múltiplos medicamentos, incluindo os APG, e os ASG (APA, 2004). Os antipsicóticos não são específicos para o tipo de doença que está sendo tratada, mas são nitidamente eficazes nas psicoses agudas de etiologia desconhecida, inclusive nas exacerbações agudas da esquizofrenia e na fase crônica (GOODMAN, 2011).

Além de ter seus efeitos terapêuticos, bloqueando os receptores dopaminérgicos no Sistema Nervoso Central (FREDERICO *et al*, 2008), os antipsicóticos podem causar um largo espectro de efeitos adversos, que são um aspecto crucial do tratamento (GOODMAN, 2011), pois muitas vezes determinam a escolha dos medicamentos e são a principal razão para a suspensão da medicação. Dependendo da intensidade desses efeitos, faz-se necessário a realização de avaliações frequentes desses pacientes, a redução das doses dos neurolépticos ou o tratamento contínuo desses sintomas indesejáveis (APA, 2004).

Considera-se, portanto, que os efeitos adversos geralmente são consequências das diversas ações farmacológicas dos antipsicóticos. E os mais importantes incluem efeitos neurológicos (distonia, acatisia, parkinsonismo, síndrome neuroléptica maligna, as discinesias ou distonias tardias e o tremor perioral), cardiovasculares (hipotensão ortostática, taquicardia e distúrbios da condução), endócrinos (o ganho ponderal e o risco elevado de desenvolver diabetes melito tipo 2, a hipertensão e a hiperlipidemia), sedação e disfunção sexual. Outros efeitos perigosos e raros são convulsões, agranulocitose e degeneração pigmentar da retina. Todos com frequências e intensidades específicas por classe e substância (frequentemente dose-dependentes) (GOODMAN, 2011).

Os APG de alta potência estão associados a altos riscos de SEP, riscos moderados de sedação, baixos riscos de hipotensão ortostática, taquicardia,

efeitos anticolinérgicos e de bloqueio adrenérgico. Os antipsicóticos típicos de baixa potência estão associados a menores riscos de efeitos extrapiramidais, porém maiores riscos de sedação, hipotensão ortostática e taquicardia, além de altos riscos de efeitos anticolinérgicos e antiadrenérgicos. Especialmente pela sedação e pela hipotensão ortostática, a dose deve ser aumentada gradualmente (FALKAI *et al*, 2006b).

Os antipsicóticos atípicos demonstraram maior eficácia no tratamento dos sintomas negativos, dos distúrbios cognitivos e dos sintomas depressivos. E apresentam-se como maior vantagem a baixa propensão para SEP, especialmente discinesia tardia. Mas os ASG relacionam-se a alguns riscos, como distúrbios de utilização da glicose, do metabolismo de lipídios e de ganho de peso, que já são conhecidos em relação a alguns dos antipsicóticos típicos, mas que podem ser ainda mais pronunciados com alguns atípicos (FALKAI *et al*, 2006b).

A seleção de um antipsicótico é frequentemente guiada pela experiência prévia do paciente. Incluindo o grau de resposta dos sintomas, o perfil de efeitos colaterais e as suas preferências para um determinado medicamento, entre elas, a via de administração (FALKAI *et al*, 2006b; APA, 2004).

Embora haja uma forte tendência em se utilizar os ASG, ainda há controvérsias se, como um grupo, são superiores aos APG em sua eficácia e efetividade no tratamento da esquizofrenia (FALKAI *et al*, 2006b), além da necessidade de se avaliar se os seus custos adicionais, devido aos seus preços serem maiores, justificam os benefícios clínicos (LINDNER *et al*, 2009).

3. A ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

3.1 Histórico

A Constituição Federal de 1988 estabeleceu a saúde como direito social e o seu cuidado como competência comum da União, dos estados, do Distrito Federal e dos municípios (BRASIL, 1988). Sua regulamentação específica para

a área da saúde foi estabelecida pela Lei Orgânica da Saúde (Lei n. 8080/90), que, entre outras, determina, como campo de atuação do SUS, a formulação da política de medicamentos. Atribui, ainda, ao setor saúde a responsabilidade pela execução de ações de assistência terapêutica integral, inclusive farmacêutica (BRASIL, 1990).

A equidade no acesso aos medicamentos no SUS tem sido discutida a partir da premissa de que o direito à assistência integral farmacêutica implica a partilha entre os entes federativos das responsabilidades legais do Estado, de propiciar o acesso igualitário e universal aos medicamentos e procedimentos terapêuticos para a assistência integral à saúde dos cidadãos (BRASIL, 2011).

Após a desativação da Central de Medicamentos (CEME), que respondeu pela Assistência Farmacêutica no Brasil de 1971 até 1997, e a transferência de suas atribuições para diferentes órgãos e setores do Ministério da Saúde (MS), a necessidade de apontar aos gestores do SUS um rumo, resultou na formação de um grupo de profissionais que atuavam na área, o qual discutiu os principais aspectos relacionados aos medicamentos no país. Foi estabelecida, como resultado dessas discussões, a Política Nacional de Medicamentos (PNM) (BRASIL, 2011), publicada pela Portaria GM/MS n. 3916 em 1998, que estabeleceu diretrizes e prioridades que resultaram em importantes avanços na regulamentação sanitária, no gerenciamento de medicamentos e na organização e gestão da Assistência Farmacêutica no SUS (BRASIL, 1998).

Tendo como finalidades principais: a garantia da necessária segurança, da eficácia e da qualidade dos medicamentos; a promoção do uso racional dos medicamentos e o acesso da população àqueles medicamentos considerados essenciais (BRASIL, 1998), a PNM apresenta um conjunto de diretrizes para alcançar os objetivos propostos. Destas diretrizes, foram consideradas como prioridades a revisão permanente da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), a reorientação da Assistência Farmacêutica, a promoção do uso racional de medicamentos e a organização das atividades de Vigilância Sanitária de medicamentos para regular esta área. A implementação dessas diretrizes demandam ações que vêm sendo desenvolvidas ao longo

dos anos. Entre elas a otimização e a eficácia do sistema de distribuição no setor público e iniciativas que possibilitem a redução nos preços dos produtos (BRASIL, 2011).

Em 2003, um amplo debate sobre a Assistência Farmacêutica foi realizado com a sociedade na I Conferência Nacional de Medicamentos e, com base nas propostas nela emanadas, o Conselho Nacional de Saúde (CNS) aprovou e publicou a Resolução CNS n. 338, de 6 de maio de 2004, que estabelece a Política Nacional de Assistência Farmacêutica (PNAF) (BRASIL, 2011).

De acordo com a PNAF, a Assistência Farmacêutica no SUS deve ser entendida como política pública norteadora para a formulação de políticas setoriais, tendo como alguns dos seus eixos estratégicos a manutenção e a qualificação dos serviços de Assistência Farmacêutica na rede pública de saúde, a qualificação de recursos humanos, bem como a descentralização das ações (BRASIL, 2011).

Mais recentemente, os Pactos pela Vida, em Defesa do SUS e de Gestão foram instituídos por meio da Portaria GM/MS n. 399, de 22 de fevereiro de 2006. No Pacto de Gestão, definiu-se que o financiamento referente à Assistência Farmacêutica é de responsabilidade dos três gestores do SUS, devendo agregar a aquisição de medicamentos e insumos e a organização das ações de Assistência Farmacêutica necessárias, de acordo com a organização dos serviços de saúde. A Portaria GM/MS n. 204, de 29 de janeiro de 2007, regulamentou a forma de transferência dos recursos financeiros federais, estabelecendo, entre outros, o bloco de financiamento da Assistência Farmacêutica, constituído por três componentes: o componente básico, o componente estratégico e o componente especializado (BRASIL, 2011).

O componente da assistência farmacêutica básica é destinado ao atendimento dos agravos prevalentes e prioritários da Atenção Básica. O componente estratégico é utilizado para tratamento das doenças endêmicas, doenças sexualmente transmissíveis/AIDS, hanseníase, tuberculose, hemoderivados, nutrição e controle do tabagismo. Já o componente especializado substitui o

Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional (CMDE) e são aqueles tratamentos cujo custo não pode ser suportado pela população (BRASIL, 2011).

3.2 O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica

No sentido de aprimorar o CMDE, em 2009 foram iniciadas discussões para reformular o programa. A construção da proposta transcorreu durante o ano de 2009 e, após pactuação na Comissão Intergestores Tripartite (CIT), foi oficializada com a publicação pela Portaria GM/MS n. 2.981, de 26 de novembro de 2009 (BRASIL, 2011).

Esta Portaria altera a denominação do CMDE, regulamenta e aprova, no âmbito do Sistema Único de Saúde, O CEAF como parte da Política Nacional de Assistência Farmacêutica, integrante do Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica (BRASIL, 2009).

O CEAF é uma nova estratégia de acesso a medicamentos no âmbito do SUS caracterizando-se pela busca da garantia da integralidade do tratamento em todas as fases evolutivas da doença, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em PCDT (BRASIL, 2009).

O acesso aos medicamentos deste Componente será garantido mediante a pactuação entre a União, estados, Distrito Federal e municípios, conforme as diferentes responsabilidades definidas pela Portaria. E estão divididos em três formas de organização distintas. (BRASIL, 2009).

Estes grupos (Quadro 3) foram constituídos considerando os critérios gerais de complexidade da doença a ser tratada ambulatorialmente; garantia da integralidade do tratamento da doença no âmbito da linha de cuidado e manutenção do equilíbrio financeiro entre as esferas de gestão (BRASIL, 2009).

QUADRO 3. Divisão dos medicamentos que fazem parte do CEAF em grupos e segundo características e responsabilidade.

GRUPO	RESPONDABILIDADE	CARACTERÍSTICA
Grupo 1	União	Maior complexidade da doença; refratariedade ou intolerância a primeira e/ou segunda linha de tratamento; medicamentos que apresentam elevado impacto financeiro; medicamentos incluídos em ações de desenvolvimento produtivo no complexo industrial da saúde.
Grupo 2	Estados e Distrito Federal	Menor complexidade da doença a ser tratada ambulatorialmente em relação aos elencados no Grupo 1; refratariedade ou intolerância a primeira linha de tratamento.
Grupo 3	Municípios e Distrito Federal	Medicamentos constantes na RENAME, vigentes e indicados pelos PCDT, publicados na versão final pelo Ministério da Saúde, como a primeira linha de cuidado para o tratamento das doenças crônicas e/ou raras.

Fonte: Adaptado de Brasil, 2009.

O acesso aos medicamentos dos grupos 1 e 2 se dá mediante solicitação do usuário ou responsável junto à unidade designada pela Secretaria Estadual de Saúde (SES). E os medicamentos do grupo 3 são regulamentados no âmbito do Componente Básico da Assistência Farmacêutica no município (BRASIL, 2011; BRASIL 2009).

3.2.1 O acesso aos medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica

Sabe-se que os medicamentos do CEAF possuem características próprias e, também, exigências específicas para que os usuários possam acessá-los. Essa dinâmica é precedida por procedimentos definidos, que estabelecem os requisitos a serem atendidos pelo possível usuário. De posse da documentação, o usuário se dirige ao local definido pela SES para fazer a solicitação (BRASIL, 2011). Nesta etapa deve ocorrer a abertura de um processo, convenientemente identificado e protocolado, no qual é incorporada toda a documentação prevista (BRASIL, 2009).

Juntamente com documentações complementares relacionados ao paciente, relatório e receituário médico, estão o Laudo para Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (LME) e os documentos exigidos nos PCDT publicados na versão final pelo Ministério da Saúde, conforme a doença e o medicamento solicitado (BRASIL, 2009). O acesso aos medicamentos padronizados deve ter por base os critérios de diagnóstico, indicação de tratamento, inclusão e exclusão de pacientes, esquemas terapêuticos, monitoramento, acompanhamento e demais parâmetros contidos nos PCDT (BRASIL, 2011).

Na sequência, o processo passa para a etapa de avaliação da solicitação. Realizada por auditores (peritos ou pareceristas). Esse auditor analisa a documentação contida na solicitação, o atendimento ao protocolo clínico, a adequação da dose, entre outros, deferindo ou não a solicitação. Somente a partir do deferimento, o usuário pode ser cadastrado no programa (BRASIL, 2011).

3.2.2 A Autorização de Procedimento de Alta Complexidade - APAC

Quando o processo é deferido, a LME originará uma autorização de fornecimento dos medicamentos, realizado por meio do formulário APAC, que serve como cadastramento do usuário no banco de dados nacional para fins gerenciais e de cobrança (BRANDÃO *et al*, 2011; BRASIL, 2009).

O CEAF, pelas suas características de financiamento e gerenciamento, utiliza, para fins de apresentação das APAC, o Sistema de Informações Ambulatoriais do Sistema Único de Saúde (SIA/SUS). É um sistema informatizado do Ministério da Saúde, gerenciado pelo Departamento de Informática do SUS (DATASUS) e operacionalizado de forma descentralizada pelas Secretarias Municipais e Estaduais de Saúde. Abrange serviços prestados em nível ambulatorial, sendo uma ferramenta de gerenciamento utilizada para realizar a captação, controle e pagamento do atendimento ambulatorial prestado ao cidadão no SUS. No caso dos medicamentos, é utilizado para informar os

produtos dispensados por meio da APAC medicamento (BRASIL, 2011; BRASIL, 2009).

Embora as APAC apresentem caráter contábil e sejam focadas no medicamento, estes dados administrativos apresentam grande potencialidade de informação e são úteis para traçar a trajetória do usuário nos serviços de saúde (BRANDÃO *et al*, 2011; ACURCIO *et al*, 2009).

3.2.3 Os medicamentos antipsicóticos para tratamento da esquizofrenia

Os medicamentos antipsicóticos disponibilizados pelo CEAF para tratamento da esquizofrenia são os ASG (Quadro 4). Que estão alocados no Grupo 1, subgrupo 1B.

QUADRO 4. ASG disponibilizados pelo CEAF para o tratamento da esquizofrenia.

MEDICAMENTOS

Clozapina 25mg e 100mg;

Olanzapina 5mg e 10mg;

Quetiapina 25mg, 100mg, 200mg e 300mg;

Risperidona 1mg, 2mg e 3mg

Ziprasidona 40mg e 80mg

A responsabilidade pela programação, armazenamento e distribuição destes medicamentos até as unidade descentralizadas é das SES (BRASIL, 2009).

3.2.4 Gastos com o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica

Em 2003, os gastos totais do Ministério da Saúde com medicamentos atingiram pouco menos de dois bilhões de reais, então correspondentes a 5,8% do orçamento do MS. Em 2010, chegou a cerca de R\$ 6,5 bilhões, correspondendo a 12,5% do orçamento (BRASIL, 2010).

De 2002 a 2009, período que compreende a criação do CMDE e o seu aprimoramento até se constituir no CEAF, houve um crescimento exponencial dos recursos financeiros empregados pelos estados e, principalmente, pela

União, com medicamentos para o referido componente (Tabela 1). Em 2002, o orçamento do Ministério da Saúde era de R\$500 milhões, passando para R\$2,65 bilhões em 2009 (BRASIL, 2010).

TABELA 1. Gasto anual com compra de medicamentos do CEAF, por fonte de recursos, de 2002 a 2008.

ANO	RECURSO FEDERAL (R\$)	RECURSO ESTADUAL (R\$)	TOTAL (R\$)
2002	434.339.005	180.916.234	615.255.239
2003	523.721.259	527.164.730	1.050.885.989
2004	901.465.174	547.314.282	1.448.779.457
2005	1.206.640.566	718.854.126	1.925.494.687
2006	1.408.634.951	720.754.330	2.129.389.281
2007	1.845.367.761	760.423.001	2.605.790.762
2008	2.187.744.250	1.132.291.060	3.320.035.310

Fonte: Brasil, 2011.

Recurso Federal: recurso repassado e gasto pela SES e o recurso gasto pelo MS na compra de medicamentos com aquisição centralizada.

O CEAF é o maior Componente da Assistência Farmacêutica em volume de recursos financeiros e foi construído a partir da necessidade da ampliação do acesso aos medicamentos e da necessidade da ampliação de cobertura do tratamento medicamentoso para outras doenças importantes do ponto de vista clínico-epidemiológico (BRASIL, 2010).

Um estudo realizado por Carias et al (2011), demonstrou a heterogeneidade do gasto anual total com medicamento do CEAF nas regiões brasileiras, destacando-se a região Sudeste pelo maior gasto e a região Norte com o menor, e com os gastos anuais *per capita* entre os estados da federação, destaque para São Paulo com a maior e Roraima, Rondônia e Amapá com as menores, no período de 2000 a 2007.

Carias et al (2011) também demonstrou neste estudo o impacto do gasto da esquizofrenia frente a algumas doenças atendidas pelo CEAF. Sendo o

segundo maior gasto em 2007, 14,8%, correspondendo a R\$ 208.850.317,23. Ficando abaixo somente dos transplantes com 17,1%.

4. JUSTIFICATIVA

Considerando a importante carga em termos financeiros e sociais que a esquizofrenia representa para o paciente, familiares e sociedade; a importância do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica para a saúde pública no Brasil e ao crescente aporte financeiro destinado a este programa, justifica-se a avaliação deste componente quanto aos gastos do Serviço Único de Saúde com os medicamentos antipsicóticos para o tratamento da esquizofrenia e uma avaliação do perfil demográfico destes pacientes. Por meio de uma Base Nacional de Usuários, espera-se fornecer subsídios para a organização da Assistência Farmacêutica e para futuras decisões orçamentárias, fomentando a otimização no uso de medicamentos e reduzindo o impacto financeiro com estas tecnologias em detrimento às outras áreas no sistema de saúde.

5. OBJETIVO

5.1 Objetivo geral

Realizar uma análise de gastos com medicamentos antipsicóticos em pacientes com esquizofrenia atendidos por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no Brasil, no período de 2000 a 2010.

5.2 Objetivos específicos

- Descrever e analisar o perfil demográfico dos pacientes usuários de antipsicóticos e com diagnóstico de esquizofrenia que iniciaram tratamento, no Brasil, no período de 2000 a 2010;
- Descrever e analisar os gastos do Serviço Único de Saúde com medicamentos antipsicóticos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no período de 2000 a 2010.

6. PROPOSTA METODOLÓGICA

Será utilizado o banco de dados da Base Nacional de Usuários de medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica do SUS, formada a partir dos registros existentes no banco de dados do subsistema de Procedimentos de Alta Complexidade (APAC) do SIA/SUS. O detalhamento metodológico de elaboração desta base de dados individualizada, utilizando pareamento determinístico-probabilístico está disponível em Cherchiglia et al (2007). Resultados gerais foram publicados em Acurcio et al (2009) e Brandão et al (2011).

Essa base é constituída de pacientes que solicitaram o uso de medicamentos do Programa de Medicamentos de Dispensação Excepcional (atual CEAF), nas Secretarias de Estado da Saúde dos Estados Federativos do Brasil, nos anos de 2000 a 2010.

O SIA/SUS é o sistema de informações ambulatoriais do SUS que abrange os serviços não hospitalares e funciona de forma descentralizada, operado por prestadores que informam sua produção ao Ministério da Saúde para a efetivação do pagamento pelos serviços realizados no âmbito do SUS. O sistema é composto pelos módulos de produção Boletim de Produção Ambulatorial e APAC (BRASIL, 2011).

6.1 População

Todos pacientes que tiveram seus diagnósticos classificados no CID-10 como - F20.0 Esquizofrenia paranóide, F20.1 Esquizofrenia hebefrênica, F20.2 Esquizofrenia catatônica, F20.3 Esquizofrenia indiferenciada, F20.4 Depressão pós-esquizofrênica, F20.5 Esquizofrenia residual, F20.6 Esquizofrenia simples, F20.8 Outras esquizofrenias e que receberam os antipsicóticos Clozapina 25 e 100mg, Olanzapina 5 e 10mg, Quetiapina 25, 100, 200 e 300mg, Risperidona 1, 2 e 3mg, Ziprasidona 40 e 80mg por meio do Programa no Brasil, nos anos de 2000 a 2010.

6.2 Período de Estudo

O estudo considerará o período de janeiro de 2000 a dezembro de 2010.

6.3 Seleção de Pacientes

Pacientes que receberam antipsicóticos para o tratamento da Esquizofrenia no Programa de Medicamentos do Componente Especializado, nos anos de 2000 a 2010 segundo os critérios:

- De inclusão: pacientes em tratamento para esquizofrenia com registro de uso de medicamentos.
- De exclusão: indivíduos em uso de antipsicóticos para tratamento de outras doenças que não esquizofrenia.

A data de entrada considerada no estudo será definida pela primeira data da APAC relacionada com a data de recebimento dos antipsicóticos pelo indivíduo por meio do Programa.

6.4 Variáveis do estudo

Serão consideradas as seguintes categorias de variáveis:

a) variável resposta:

gasto médio mensal *per capita* com medicamentos para o tratamento da esquizofrenia. Os valores serão obtidos pela soma dos gastos individuais com medicamentos em cada ano de tratamento e dividido pelo número de meses que os pacientes permaneceram em tratamento. Os gastos individuais serão estratificados por período de seguimento e descritos de acordo com as variáveis explicativas (b).

b) variáveis explicativas:

- sociodemográficas – sexo, idade (em faixa-etária), região de residência (norte, nordeste, sul, sudeste e centro-oeste) e ano de início de tratamento (2000 a 2010);
- clínicas – diagnóstico no tratamento segundo a CID-10, tempo de tratamento (meses);
- medicamentos do Componente Especializado – antipsicóticos utilizados no tratamento descrito pelo nome do seu princípio ativo Clozapina, Olanzapina, Quetiapina, Risperidona e Ziprasidona.

6.5 Análise dos dados.

a) Análise descritiva dos dados:

- variáveis categóricas: correspondem às variáveis sociodemográficas e clínicas. A análise será feita através de distribuições de frequências estratificada por tipo de medicamento;
- variáveis contínuas: correspondem ao gasto individual, que será descrito com base em medidas de tendência central (média, mediana) e estratificado por período de seguimento e medicamento.

b) Análise estatística:

- comparação de proporções: será utilizada para comparar as variáveis categóricas e utilizará o teste de qui-quadrado;
- comparação de médias: será utilizada para comparar o gasto individual e utilizará o teste t-Student quando o pressuposto de igualdade de variâncias entre os grupos for alcançado. Caso contrário, será utilizado o teste Z para comparação de médias;
- o nível de significância adotado será de 5%;

- as análises estatísticas serão feitas utilizando-se os softwares SPSS® 19.0 e Microsoft Excel® 2010.

Os valores monetários para os anos entre 2000 e 2010 serão atualizados pelo Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.

7. RESULTADOS ESPERADOS.

Compreender melhor o gasto com antipsicóticos e o perfil demográfico dos pacientes diagnosticados com esquizofrenia e usuários do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

Fornecer subsídios aos tomadores de decisão no que tange ao planejamento das ações e à oferta de medicamentos de alto custo pelo SUS e colaborar com o aperfeiçoamento das políticas públicas no Brasil e a melhoria da qualidade da atenção prestada aos pacientes.

8. LIMITAÇÕES.

A base de dados foi gerada pela alimentação de informações secundárias. A qualidade desta informação é dependente dos processos envolvidos no registro e na disponibilização dos dados por sistemas de informação. Sendo assim, é possível a existência de dados incorretos, bem como, a falta de dados, típicos de bases secundárias, causados por erros na alimentação da base de dados que podem culminar em sub ou superestimação das análises realizadas.

9. ASPECTOS ÉTICOS.

Este estudo é parte integrante do projeto “Avaliação farmacoeconômica e farmacoepidemiológica de neurolépticos atípicos no Sistema Único de Saúde” que obteve parecer favorável da Comissão de Ética em Pesquisa da UFMG (Parecer No. CAAE - 01934812.8.0000.5119).

10. CRONOGRAMA.

ATIVIDADES	2013						2014						2015					
	jul	ago	set	out	nov	dez	jan/fev	mar/abr	mai/jun	jul/ago	set/out	nov/dez	jan	fev	mar	abr	mai	jun
Disciplinas – cumprimento dos créditos																		
Revisão de literatura																		
Qualificação																		
Reformulação do projeto																		
Extração de dados																		
Análise dos dados																		
Redação e submissão do artigo																		
Preparação da dissertação																		
Defesa																		

10.1 Disciplinas cursadas

- Vigilância Sanitária e Farmacovigilância (2 créditos);
- Políticas de Medicamentos e Assistência Farmacêutica (3 créditos);
- Bases da Saúde Coletiva (4 créditos);
- Princípios de Bioestatística (4 créditos);
- Farmacoeconomia (2 créditos);
- Seminários em Saúde Coletiva e Assistência Farmacêutica I - Assuntos gerais no contexto da assistência Farmacêutica (2 créditos);
- Tópicos em Saúde Coletiva e Assistência Farmacêutica – Modelagem de Base de Dados para Pesquisa em Saúde (2 créditos).

10.2 Disciplinas em curso

- Métodos Estatísticos Avançados em Epidemiologia (5 créditos);
- Epidemiologia (4 créditos);
- Seminários em Saúde Coletiva e Assistência Farmacêutica II - Assuntos gerais no contexto da assistência Farmacêutica (2 créditos);
- Tópicos em Saúde Coletiva e Assistência Farmacêutica – Modelagem de Base de Dados a partir de Dados do DATASUS – Módulo I (2 créditos);
- Tópicos em Saúde Coletiva e Assistência Farmacêutica – Modelagem de Base de Dados a partir de Dados do DATASUS – Módulo II (2 créditos).

11. VIABILIDADE.

Este estudo é parte integrante do projeto “Avaliação farmacoeconômica e farmacoepidemiológica de neurolépticos atípicos no Sistema Único de Saúde” e possui financiamento próprio.

REFERÊNCIAS

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, 2nd. ed., 2004. Disponível em: <<http://psychiatryonline.org/pdfaccess.ashx?ResourceID=243185&PDFSource=6>>. Acesso em: 12 mar. 2014.

ACURCIO, F. A. et al. Perfil demográfico e epidemiológico dos usuários de medicamentos de alto custo no Sistema Único de Saúde. **R. bras. Est. Pop.**, Rio de Janeiro, vol. 26, nº 2, p. 263-282, jul./dez. 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbepop/v26n2/07.pdf>>. Acesso em: 23 jan. 2014.

BRANDÃO, C. M. R. et al. Gastos do ministério da saúde do brasil com medicamentos de alto custo: uma análise centrada no paciente. **Value in Health**, 14, s71 – s77, 2011. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1098301511014446>>. Acesso em 27 mar. 2014.

BRASIL. Conselho Nacional de Secretários de Saúde. Assistência Farmacêutica no SUS / Conselho Nacional de Secretários de Saúde/ Coleção para entender a gestão do SUS 2011. Brasília, DF, vol 7, CONASS, 2011. 186 p. Disponível em:<http://www.conass.org.br/colecao2011/livro_7.pdf>. Acesso em: 28 mar. 2014.

BRASIL. **Constituição Federal de 1988**. Diário Oficial da União - Anexos, Brasília, Out. 1988.

BRASIL. **Lei no 8.080 (Lei Orgânica da Saúde)**, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização dos serviços correspondentes, e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, 20 set. 1990.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria no 3.916 de 30 de outubro de 1998 do Ministério da Saúde. Aprova a Política Nacional de Medicamentos. **Diário Oficial da União**, Brasília, out. 1998.

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

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Da excepcionalidade às linhas de cuidado: o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. **Série B. Textos Básicos de Saúde**. 262 p. 2010. Disponível em:<http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/excepcionalidade_linhas_cuidado_ceaf.pdf>. Acesso em: 10 maio 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº. 364, de 9 de abril de 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Esquizofrenia. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2013, p. 3 – 12, 321 – 361.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas**, vol. 1, 2ª ed., Brasília, DF, Gráfica Editora Pallotti, 2010, 606 p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos). p. 3 – 9.

CARIAS, C.M. et al. Medicamentos de dispensação excepcional: histórico e gastos do Ministério da Saúde do Brasil. **Rev. Saúde Pública** 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rsp/v45n2/2065.pdf>> acesso em: 11 mar. 2014.

CHERCHIGLIA M. L. et al. A construção da base de dados nacional em terapia renal substitutiva (TRS) centrada no indivíduo: aplicação do método de linkage determinístico-probabilístico. **R. Bras. Est. Pop.** 2007;24:163–167. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbepop/v24n1/09.pdf>> Acesso em: 21 abr. 2014.

CROW, T.J. Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? **Br. Med. J.**, 1980;280:66-68. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1600263/pdf/brmedj000020006.pdf>>. Acesso em 03 mar. 2014.

DALTIO, C. S.; MARI, J.J.; FERRAZ. M. B. Estudos farmacoeconômicos e carga da doença em esquizofrenia. **Rev. Psiq. Clín.** 34, supl. 2, p. 208-212, 2007. Disponível em: <<http://www.revistas.usp.br/rpc/article/view/17106/19101>>. Acesso em: 22 jan. 2014.

ELKIS, H. A evolução do conceito de esquizofrenia neste século. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, São Paulo, vol. 22, supl. p. 23-26, maio 2000. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbp/v22s1/a09v22s1.pdf>>. Acesso em: 19 ago. 2013.

FALKAI, P. et al. Diretrizes da federação mundial das sociedades de psiquiatria biológica para o tratamento biológico da esquizofrenia parte 1: tratamento agudo. **Rev. Psiq. Clín.** 33, Supl. 1, 7 – 64, São Paulo, 2006. Disponível em: <<http://www.hcnet.usp.br/ipq/revista/vol33/s1/pdf/7.pdf>>. Acesso em: 22 jan. 2014.

FALKAI, P. et al. Diretrizes da federação mundial das sociedades de psiquiatria biológica para o tratamento biológico da esquizofrenia parte 2: tratamento de longo prazo. **Rev. Psiquiatr. Clín.** 33, Supl. 1, 65 – 100, São Paulo, 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rpc/v33s1/32169.pdf>>. Acesso em: 22 jan. 2014.

FREDERICO, W. A. et al. Efeitos extrapiramidais como consequência de tratamento com neurolépticos. *Einstein*, 6 (1): 51-5, São Paulo, 2008.

Disponível em: <<http://apps.einstein.br/revista/arquivos/PDF/695-Einstein%20v6n1p51-5.pdf>>. Acesso em: 21 abr. 2014.

GOODMAN, L. S. et al. **Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics**. 12th ed. New York: McGraw-Hill, 2011. p. 422-436.

GUERA Jr, A. A.; ACURCIO, F. A. Política de medicamentos e assistência farmacêutica. In ACURCIO, F. A. (Org.). **Medicamentos: políticas, assistência farmacêutica, farmacoepidemiologia e farmacoeconomia**. Belo Horizonte, Coopmed, 2013. p. 30-35.

LEHMAN, A. F. et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. American Psychiatric Association. APA, 2004. Disponível em: <<http://psychiatryonline.org/content.aspx?bookID=28§ionID=1665359#46023>>. Acesso em 03 mar. 2014.

LEITÃO, R.J. et al. Cost of schizophrenia: direct costs and use of resources in the State of São Paulo. **Rev. Saúde Pública**, 40(2), p. 304-309, mar 29th, 2006. Disponível em: <<http://www.revistas.usp.br/rsp/article/view/32035/34076>>. Acesso em: 05 maio 2014.

LINDNER, L.M. et al. Avaliação econômica do tratamento da esquizofrenia com antipsicóticos no Sistema Único de Saúde. **Rev. Saúde Pública**, 43. Supl. 1, p. 62-9, 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.org/pdf/rsp/v43s1/746.pdf>>. Acesso em: 14 mar. 2014.

MARI, J.J., LEITÃO, R.J. A epidemiologia da esquizofrenia. **Rev. Bras. Psiquiatr.** São Paulo, vol. 22, Supl. 1, p. 15-7, maio 2000. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbp/v22s1/a06v22s1.pdf>>. Acesso em: 19 ago. 2013.

MOGADOURO, M. A. et al. Mortalidade e esquizofrenia. **Arq. Med. Hosp. Fac. Cienc. Med. Santa Casa São Paulo**, São Paulo; 54(3):119-26, 2009. Disponível em: <http://www.fcmscsp.edu.br/files/vlm54n3_7.pdf>. Acesso em: 14 abr. 2014.

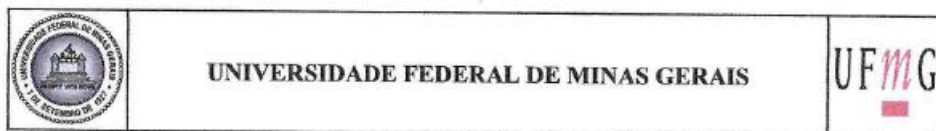
NICOLINO, P. S. et al. Esquizofrenia: adesão ao tratamento e crenças sobre o transtorno e terapêutica medicamentosa. **Rev. Esc. Enferm. USP**, São Paulo, vol. 45, nº 3. São Paulo, Jun. 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/reeusp/v45n3/v45n3a23.pdf>>. Acesso em: 22 jan. 2014.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Disponível em: <<http://www.emro.who.int/health-topics/schizophrenia/index.html>>. Acesso em: 07 jan. 2014.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Disponível em:
<http://www.who.int/mental_health/management/schizophrenia/en/>. Acesso
em: 07 jan. 2014.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Disponível em:
<<http://www.who.int/topics/schizophrenia/en/>>. Acesso em: 07 jan. 2014.

SILVA R.C. Esquizofrenia: uma revisão. **Psicologia USP**, São Paulo,17(4), p.
263-85, 2006. Disponível em:
<<http://www.scielo.br/pdf/pusp/v17n4/v17n4a14.pdf>>. Acesso em: 16 ago.
2013.

ANEXO 1: Ata do Exame de Qualificação**ATA DO EXAME DE QUALIFICAÇÃO DO ALUNO
WALLACE BRENO BARBOSA**


Realizou-se, no dia 20 de maio de 2014, às 15:00 horas, sala 1046 B2, Farmácia Social, Faculdade de Farmácia, UFMG, da Universidade Federal de Minas Gerais, a apresentação do exame de qualificação do aluno **WALLACE BRENO BARBOSA**, número de registro 2013711985, intitulado *ANÁLISE DE GASTOS COM MEDICAMENTOS ANTIPSICÓTICOS EM PACIENTES COM O DIAGNÓSTICO DE ESQUIZOFRENIA ATENDIDOS PELO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE, DE 2000 A 2010, BRASIL.*, perante a Comissão Examinadora composta pelos professores: Prof(a). Augusto Afonso Guerra Junior - Orientador (UFMG), Prof(a). Cristina Mariano Ruas Brandão (UFMG), Prof(a). Helian Nunes de Oliveira (FHEMIG). Terminada a apresentação, foi considerado:

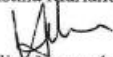
aprovado () reprovado

e, para constar, foi lavrada a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 20 de maio de 2014.


Prof(a). Augusto Afonso Guerra Junior (Doutor)


Prof(a). Cristina Mariano Ruas Brandão (Doutora)


Prof(a). Helian Nunes de Oliveira (Doutor)

ANEXO 2: Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação epidemiológica, econômica e de trajetórias assistenciais de procedimentos de alto custo no SUS: utilização de base de dados centrada no paciente a partir da integração de registros dos sistemas de informação em saúde

Pesquisador: Mariangela Leal Cherchiglia

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 44121315.2.0000.5149

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da UFMG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.072.253

Data da Relatoria: 20/05/2015

ANEXO 3: Comprovante de Submissão do Artigo

Value in HEALTH Contact us Help ? Maintenance outage between October-December 2015. - [more](#)
My EES Hub available for consolidated users - [more](#)

[home](#) | [main menu](#) | [submit paper](#) | [guide for authors](#) | [register](#) | [change details](#) | [log out](#) Username: wallacebarbosa@hotmail.com
Switch To: [author](#) | [Go to: \[My EES Hub\]\(#\)](#)

Version: [EES 2015.11](#)

Submissions Being Processed for Author Wallace Breno Barbosa, BPharm

Page: 1 of 1 (1 total submissions) Display: 10 results per page.

Action	Manuscript Number	Title	Initial Date Submitted	Status Date	Current Status
Action Links	A.Y	The costs of atypical antipsychotics, outpatient and hospital services in schizophrenia treatment: an eleven-year cohort in Brazil	Dec 16, 2015	Dec 16, 2015	Submitted to Journal

Page: 1 of 1 (1 total submissions) Display: 10 results per page.

[<< Author Main Menu](#)