

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA

LAÍSE SOFIA DE MACEDO RODRIGUES

**PERFIL E CUSTOS DE HOSPITALIZAÇÃO DE PACIENTES COM
ESQUIZOFRENIA NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE**

Belo Horizonte
2015

LAÍSE SOFIA DE MACEDO RODRIGUES

**PERFIL E CUSTOS DE HOSPITALIZAÇÃO DE PACIENTES COM
ESQUIZOFRENIA NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS**

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 título de Mestre em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Área de concentração: Farmacoeconomia

Orientadora: Prof^ª. Dra. Cristina Mariano Ruas Brandão

Belo Horizonte
2015

R696p Rodrigues, Laíse Sofia de Macedo.
Perfil e custos de hospitalização de pacientes com esquizofrenia no Sistema Único de Saúde de Minas Gerais / Laíse Sofia de Macedo Rodrigues. – 2015.

99 f. ; il.

Orientadora: Cristina Mariano Ruas Brandão.

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

1. Esquizofrenia – Teses. 2. Tempo de Internação – Teses. 3. Custos hospitalares – Teses. 4. Custo e Análise de Custo – Teses. 5. Sistema Único de Saúde (Brasil) – Teses. I. Brandão, Cristina Mariano Ruas. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. III. Título.

CDD: 338.473621



FOLHA DE APROVAÇÃO

PERFIL E CUSTOS DE HOSPITALIZAÇÃO DE PACIENTES COM
ESQUIZOFRENIA NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

LAÍSE SOFIA DE MACEDO RODRIGUES

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 06 de outubro de 2015, pela banca constituída pelos membros:

Profa. Cristina Mariano Ruas Brandão - Orientadora

UFMG

Prof. Augusto Afonso Guerra Júnior

UFMG

Prof. Helian Nunes de Oliveira

UFMG

Belo Horizonte, 6 de outubro de 2015.

AGRADECIMENTOS

O conhecimento adquirido, fruto da parceria de grandes *experts* da psiquiatria, da epidemiologia e da economia em saúde foi a evidência de que a escolha pela defesa da tão renegada farmácia social foi uma brilhante opção. Achar que o medicamento é constituído somente por adjuvantes e princípios ativos é ponderado quando em hospitais psiquiátricos observamos como este mesmo medicamento, leia-se assistência, altera a vida de muitas pessoas que sofrem do mal da mente. Ter a oportunidade de ver de perto o sofrimento do outro te motiva a querer buscar melhores alternativas de cuidado. Perceber o quão o sistema pode e deve ser melhorado para atender essa parcela da sociedade tão estigmatizada e que luta por uma qualidade de vida sem as sombras da “loucura” é parte da conclusão deste trabalho.

Agradecimentos tenho a fazer à muitas pessoas que abraçaram essa causa e fizeram do estudo parte de suas vidas. Sendo assim, responsável por implantar essa ideia, agradeço à Professora Cristina, que desde o início me deu todas as ferramentas para construir o conhecimento. Uma autêntica orientadora que me direcionou e me resgatou todas as vezes que me perdia nesse “mundo paralelo” chamado pesquisa científica. Como todo trabalho ousado, nos deparamos com muitos percausos que junto à equipe conseguimos enfreitá-los da melhor forma. Por isso, agradeço à Rayce, meu braço direito e esquerdo das coletas de dados que sempre trabalhou com muito comprometimento em todas as etapas do estudo, ao Luan pela parceria, à Cynthia que além da colaboração ativa no trabalho, mostrou-se uma grande amiga, e ao André que agregou muito conhecimento ao entrar para o grupo de pesquisa. Agradeço também à Anna Carolina e à Marlúcia, as nossas estagiárias voluntárias, que foram determinantes nesta trajetória final e trabalharam com muita responsabilidade. Agradeço aos médicos Helian Nunes e Carlos Vidal que de uma forma ou de outra doaram conhecimento para a construção do estudo, à equipe do Hospital Galba Veloso, especialmente à farmacêutica Cláudia Ferreira, à equipe do Instituto Raul Soares e do Centro Hospitalar Psiquiátrico de Barbacena, e à Fhemig que nos concedeu esse espaço para desenvolvimento da pesquisa.

Longe dos olhos da academia e não menos importante, agradeço à minha família e amigos que acreditaram e apostaram em mim, que embebidos de paciência e palavras de motivação conseguiram me trazer até aqui. E por fim, como alicerce e sentido da minha vida, agradeço à Deus, pela oportunidade de poder estar entre os prestigiados pesquisadores da UFMG e acreditar que posso contribuir para melhorias das políticas públicas deste país.

"E aconteceu que eu fiquei internado por tempo o suficiente para, finalmente, poder renunciar às minhas teses delirantes e voltar a pensar em mim como uma pessoa nas circunstâncias mais convencionais e retornar à pesquisa matemática".

John Nash (1928-2015)

RESUMO

A esquizofrenia é responsável por grande parte das internações hospitalares nas admissões por doença mental. Frente aos escassos recursos destinados à saúde, a tendência redução de leitos psiquiátricos e reestruturação da rede de assistência extra-hospitalar aos doentes mentais, estimativas de custo e o perfil dos pacientes internados devido à esquizofrenia faz-se necessário. Portanto, este estudo objetivou investigar os fatores associados ao tempo de internação hospitalar e estimar o custo médio da internação psiquiátrica de pacientes diagnosticados com esquizofrenia admitidos no período de 2010 a 2013, em hospitais psiquiátricos da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (Fhemig) sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde. Para isso, foram realizadas revisões nos prontuários de 1.928 pacientes com diagnóstico de alta de esquizofrenia (CID-10 F20.0 a F20,9) e 2.465 internações. As informações sócio-demográficas e terapêuticas foram coletadas em formulário próprio. O custeamento utilizado foi por absorção. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (67,8%), solteiro ou não possuía companheiro estável (83,8%), cursou até o ensino fundamental (65,1%), não exercia atividade laborativa (67,7%) e pouco mais da metade (54,9%) morava dentro da cidade de atendimento hospitalar. O tempo médio de doença relatado foi de 13,2 anos (DP=10,196). Quarenta e seis e meio por cento dos pacientes reportou uso de drogas e 25,9% possuíam registro de comorbidade. O tempo médio das internações variou de 1 a 453 dias, com uma média de 30,3 ($\pm 37,45$) dias e mediana de 20 dias. Sexo, local de moradia, tipo de internação, perfil terapêutico e antipsicótico utilizado apresentaram associação estatisticamente significativa com o tempo de permanência hospitalar no modelo de regressão linear multivariada. O custo médio diário da internação psiquiátrica foi de R\$ 386,57 por paciente e R\$ 11.713,07 por internação com o diagnóstico de esquizofrenia. Observou-se que a maioria dos pacientes portadores de esquizofrenia eram do sexo masculino, solteiro, com baixo nível de escolaridade e nenhuma atividade profissional. O custo de hospitalização foi considerado elevado e a longa duração da estadia foi associado às variáveis sócio-demográficas e clínicas sexo, local de residência, a vontade do paciente e uso de antipsicóticos.

Palavras chaves: Esquizofrenia, Tempo de Internação, Custo e Análise de Custo.

ABSTRACT

Schizophrenia is responsible for a large proportion of hospital admissions for mental illness. Because of the scarce resources for health, the trend reduction of psychiatric beds and restructuring of extra hospital care network to the mentally ill, cost estimates and the profile of patients hospitalized for schizophrenia it is necessary. Therefore, this study aimed to investigate the factors associated with length of hospital stay and estimate the average cost of psychiatric hospitalization of patients diagnosed with schizophrenia in the period 2010 to 2013, in psychiatric hospitals of the Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (Fhemig) under the perspective of the National Health System. For this purpose, revisions were carried out to the medical records of 1,928 patients with high schizophrenia (ICD-10 F20,0 the F20,9) and 2,465 admissions. Sociodemographic and therapeutic information were collected in proper form. The costing used was for absorption. Most patients were male (67.8%), single or had no stable partner (83.8%), they studied until elementary school (65.1%), they did not exercise labor activity (67.7%) and just over half (54.9%) lived within the city of hospital care. The average time reported of the disease was 13.2 years (DP = 10,196). Forty-six point five percent of patients reported drugs usage and 25.9% had comorbid record. The average time of hospitalization ranged from 1 to 453 days, with an average of 30.3 (\pm 37.45) days and median of 20 days. Sex, place of residence, type of admission, therapeutic profile and antipsychotic used showed statistically significant association with length of hospital stay in multivariate linear regression model. The average daily cost of psychiatric hospitalization was R\$ 386.57 per patient and R\$ 11,713.07 per admission with a diagnosis of schizophrenia. We found that most schizophrenic inpatients were male, single, had a low educational level and no occupational activity. The cost of hospitalization was considered high and the long length of stay was associated to the socio-demographic and clinical variables sex, place of residence, willingness of the patient and antipsychotic use.

Key words: Schizophrenia, Length of Hospital Stay, Cost and Cot Analysis

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Perfil sóciodemográfico dos pacientes internados por esquizofrenia nos hospitais psiquiátricos da rede Fhemig, no período de 2010 a 2013.	53
TABELA 2. Características clínicas dos pacientes internados por esquizofrenia nos hospitais psiquiátricos da rede FHEMIG, no período de 2010 a 2013.	54
TABELA 3. Perfil das internações dos pacientes com esquizofrenia nos hospitais psiquiátricos da rede Fhemig, no período de 2010 a 2013.	56
TABELA 4. Medicamentos coadjuvantes utilizados nas internações por esquizofrenia nos hospitais psiquiátricos da Rede Fhemig, no período de 2010 a 2013.	57
TABELA 5. Modelo final da regressão linear múltipla para a identificação dos fatores associados com o tempo de internação hospitalar.	58
TABELA 6. Total de custo anual e produção por internação nos hospitais psiquiátricos públicos do Estado de Minas Gerais (R\$/2014).	58

LISTA DE ABERVIATURAS E SIGLAS

ABC	Custeio Baseado em Atividades
APGs	Antipsicóticos de Primeira Geração
ASGs	Antipsicóticos de Segunda Geração
BPRS	Escala de Avaliação Psiquiátrica Breve
BPRS-A	Escala de Avaliação Psiquiátrica Breve Ancorada
CAPS	Centro de Atenção Psicossocial
CATIE	Ensaio Clínico de Eficácia de antipsicóticos Intervenção
CHPB	Centro Hospitalar Psiquiátrico de Barbacena
CID-10	Classificação Internacional de Doenças, 10ª revisão.
CNS	Cadastro Nacional de Saúde
CPF	Cadastro de Pessoas Físicas
DSM	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
DP	Desvio Padrão
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
ECT	Eletroconvulsoterapia
EMTr	Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva
ER	Esquizofrenia Refratária
FHEMIG	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
HGV	Hospital Galba Veloso
INAMPS	Instituto Nacional de Assistência Médica da Previdência Social
IRS	Instituto Raul Soares
LTP	Prevalência da doença ao longo da vida (<i>Lifetime Prevalence</i>)
NAPS	Núcleos de Atenção Psicossocial
NMDA	Receptores Glutamato N-metil-D-aspartato
OMS	Organização Mundial da Saúde

PACT	Programa para Tratamento Assertivo na Comunidade
PANSS	Escala de Síndrome Positiva e Negativa
PIB	Produto Interno Bruto
PNSM	Política Nacional de Saúde Mental
PPC	Paridade do Poder de Compra
SEP	Sintomas motores Extrapiramidais
SES/MG	Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais
SIGH-Custos	Sistema Integrado de Gestão Hospitalar - Custos
SUS	Sistema Único de Saúde
TCC	Terapia cognitivo-comportamental
TOC	Transtorno Obsessivo-Compulsivo
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais

LISTA DE ANEXOS

ANEXO A - FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS	88
ANEXO B - PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO – COLETA DE DADOS	90
ANEXO C - PARECER TÉCNICO DE APROVAÇÃO DA FHEMIG	95
ANEXO D - PARECER TÉCNICO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA.....	97

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. REFERENCIAL TEÓRICO	16
2.1 Esquizofrenia: Panorama Histórico	16
2.2 Aspectos Clínicos e Diagnóstico	18
2.3 Curso Clínico	24
2.4 Etiologia e Fisiopatologia	25
2.4.1 <i>Modelo do Neurodesenvolvimento</i>	25
2.4.2 <i>Modelo Neurodegenerativo</i>	27
2.5 Intervenção e Tratamento	29
2.6 Epidemiologia	37
2.7 Hospitais Psiquiátricos e a Reforma Psiquiátrica	39
2.8 Financiamento e Custos Aplicados à Assistência Hospitalar	43
2.9 Custos em Esquizofrenia	46
3. OBJETIVOS	48
3.1 Objetivo geral	48
3.1.1 <i>Objetivos Específicos</i>	48
4. MATERIAIS E MÉTODOS	49
4.1 Desenho e local do Estudo	49
4.2 Participantes e Critérios de Inclusão e de Exclusão	49
4.3 Coleta de Dados	49
4.4 Variáveis	49
4.5 Análise Estatística	50
4.6 Análise de Custo	51
4.7 Representação dos dados	52
4.8 Questões éticas	52
5. RESULTADOS	53
5.1 Características da população estudada	53
5.2 Padrão das admissões hospitalares	56
5.3 Características Farmacoterapêuticas	56
5.4 Fatores associados ao tempo de permanência hospitalar	57
5.5 Estimativa de Custo	58
6. DISCUSSÃO	59

7. CONCLUSÃO	66
8. REFERÊNCIAS	67

1. INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é um transtorno psicótico grave e complexo mediado por múltiplos fatores biológicos, psicológicos e sociais poucos conhecidos na sua totalidade. A prevalência da doença é de 0,12% a 1,6%. Pessoas com esquizofrenia também possuem alta incidência de doença médica geral e mortalidade aumentada. Devido a esses e outros fatores, a doença está associada a altos custos diretos para os sistemas de saúde e custos indiretos relacionados à perda de produtividade do paciente. A maior parcela deste custo direto é devido às admissões hospitalares (70-80%), já que os atendimentos ambulatoriais são responsáveis por apenas 10% do custo total com a doença (DAVIES & DRUMMOND, 1994; EVERS & AMENT, 1995; GOEREE *et al.*, 1999; APA, 2005; MALTA *et al.*, 2007; MARCOLINO, 2007; MCGRATH *et al.*, 2008; MONTGOMERY *et al.*, 2013).

A esquizofrenia é caracterizada por perturbações ou distorções profundas no pensamento, afetando a linguagem e a percepção. Os sintomas aparecem comumente na adolescência e no início da fase adulta e são alocados em cinco domínios: sintomas positivos, sintomas negativos, pensamentos desorganizados, excitação e sintomas depressivos/ansiosos, os quais, de acordo com o observado no paciente, definem diferentes subtipos clínicos da doença. Intervenções farmacológicas comuns para o tratamento da esquizofrenia incluem medicamentos antipsicóticos de primeira e segunda geração que atuam primariamente na diminuição dos sintomas positivos pelo bloqueio de dopamina de receptores tipos D2. Contudo, a eficácia e segurança do tratamento da doença ainda é muito questionado, já que a literatura descreve diferentes comportamentos dos medicamentos frente aos sintomas e há alta associação de efeitos adversos do movimento e desordens metabólicas (STAHL, 2011; HIGUCHI *et al.*, 2014; PEREZ & LODGE, 2014).

No Brasil, as internações psiquiátricas continuam sendo as principais responsáveis pelos gastos em saúde mental. O seu principal objetivo é intervir na crise e controlá-la a fim de estabilizar os pacientes gravemente doentes e garantir a sua segurança e a de terceiros. Entretanto, na última década, foi observada uma redução dos recursos destinados às despesas hospitalares devido às ações da reforma psiquiátrica, as quais priorizam investimentos extra hospitalares galgando um novo modelo no manejo do paciente portador de transtorno mental. Entretanto, o hospital, diante do alto grau de complexidade de suas organizações, ainda é o

centro da economia da saúde em constante evolução e a apuração e o controle dos custos se fazem necessários (WHO, 2007; FOLLAND *et al.*, 2008).

O conhecimento dos custos hospitalares serve para melhor gestão e o acompanhamento dos serviços prestados, e permitem a implantação de medidas corretivas que visam melhorar o desempenho da organização. Visto que as admissões hospitalares por esquizofrenia representam 25% das internações psiquiátricas, a doença ocupa lugar de destaque no gasto em saúde (WHO, 2007; ALEMÃO *et al.*, 2012). Sendo assim, o presente estudo objetivou investigar os fatores associados ao tempo de internação hospitalar e estimar o custo médio da internação psiquiátrica de pacientes diagnosticados com esquizofrenia admitidos em hospitais psiquiátricos da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (Fhemig), em uma coorte não concorrente, no período de 2010 a 2013, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Esquizofrenia: Panorama Histórico

A esquizofrenia, uma das perturbações psiquiátricas mais graves, possui registros desde a antiguidade. Ao longo do segundo século, Galeno (130-200) afirmou que transtornos mentais originavam-se do cérebro, teoria que ressurgiu no processo de “remedicalização” contemporânea da saúde mental. Na Idade Média, surgiram asilos de doentes mentais tanto na Europa quanto na Península Arábica. No século XVIII e início do século XIX, Jonh Hasla, (1764-1844) e Philippe Pinel (1745-1826) foram os pioneiros na descrição da doença conhecida atualmente como esquizofrenia, mesmo com evidências da doença já ter sido descrita desde o primeiro século d.C. (HALES *et al.*, 2012).

Com o progresso intelectual do iluminismo na Europa, a forma de tratar o doente mental mudou drasticamente. As condições de tratamentos negligentes e punitivas foram abandonadas para dar lugar às psicoterapias voltadas ao cuidado personalizado dos doentes. No século XVIII, na França, Pinel, um dos maiores responsáveis pela ênfase do tratamento “humano e moral”, descreveu a esquizofrenia usando o termo *demencé* (perda da mente), para caracterizar a deterioração da capacidade mental. Já no século XIX Bénédict Augustin Morel (1809-1873), em 1852, pela primeira vez usou o termo *démence precoce* (demência precoce) para descrever a esquizofrenia como uma doença prematura envolvendo fatores hereditários em que os pacientes sofriam início antecipado e o declínio clínico progressivo (HOWELLS, 1991; ADITYANJEE *et al.*, 1999; HALES *et al.*, 2012).

No final do século XIX, estudos de esquizofrenia migraram para a Alemanha, surgindo a Teoria de Wilhelm Griesinger (1817-1868) orientada na esquizofrenia como parte de uma das manifestações clínicas de origem de doença cerebral difusa, com a aplicação do conceito de “psicose unitária”. Além disso, defendia que as doenças mentais eram provocadas por alterações somáticas na estrutura e fisiologia cerebrais, não excluindo a influência de fatores psicossociais. Na mesma fase, Karl Ludwig Kahlbaum (1828-1899) classificou a doença em dois subtipos, catatonia e paraferenia hebética, que esta mais tarde foi renomeada como hebefrenia por Ewald Hecker (1843-1909) (PALHA & ESTEVES, 1997; JABLENSKY, 2010; HALES *et al.*, 2012).

Dando seguimento aos estudos e neste contexto de alta atividade acadêmica dos cientistas alemães, surge no início do século XX, Emil Krepelin (1856-1926), que sem dúvida,

influenciou notoriamente o entendimento contemporâneo da esquizofrenia, principalmente no que cerne os critérios diagnósticos utilizados em edições recentes do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (do inglês, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – DSM*). Ao longo de nove publicações, no período entre 1883 e 1927, foi o primeiro a desenvolver uma definição compreensiva de esquizofrenia mundialmente aceita (BARRETT, 1998; HALES *et al.*, 2012).

Kreaplin se apropriou do termo demência precoce de Morel e Kahlbaum, mas com a proposta de reunir os três quadros clínicos já descritos – hebefrênica, catatônica e paranoide - em uma única entidade nosológica, a qual se desdobrava em nove diferentes formas clínicas, baseadas em observações clínicas abrangentes e descrições naturalistas. Além disso, salientou as questões hereditárias, anormalidades físicas como lesões do córtex cerebrais graves, complicações obstétricas e alterações endocrinológicas como indícios da doença que transcendiam as condições ambientais locais de pacientes de diferentes grupos étnicos. Ainda, ele observou que a idade de início, a personalidade pré-morbida, o histórico familiar e um curso clínico deteriorante eram critérios importantes para a diferenciação da doença precoce e doença maníaco-depressiva, esta conhecida atualmente como transtorno bipolar (ADITYANJEE *et al.*, 1999; CARROLL, 2001; ANGST, 2002; HEALY *et al.*, 2008).

Eugen Bleuler (1857-1939), psiquiatra suíço, também exerceu importante influência no entendimento da esquizofrenia. Bleuler modificou significativamente o conceito original de Kreaplin, adicionando no âmbito clínico doenças que não evoluíam para o estado terminal de deterioração, considerado para Kreaplin o escopo da doença, o que levou à introdução do termo “esquizofrenia” ou mais bem descrito, “esquizofrenias” em substituição de “demência precoce”, já que para ele era um grupo heterogêneo de transtornos psíquicos. Depois disso, houve alterações em duas variáveis que até então caracterizam a doença: a idade de início do quadro, uma vez que o transtorno poderia aparecer tardiamente e, sobretudo, uma ênfase não no processo evolutivo (eventualmente demencial), mas na valorização de alguns sintomas que seriam denominados fundamentais para o diagnóstico (JABLENSKY, 2010; HEALY *et al.*, 2008).

Quatro características primárias eram definidoras do diagnóstico para Bleuler, conhecidas como “quatro A’s”: (1) frouxidão de associações, (2), embotamento afetivo, (3) autismo e (4) ambivalência, contudo há autores que ainda incluem (5) distúrbio de atenção e (6) avolição (ELKIS, 2000). Ao contrário, sintomas como delírios, distúrbios do humor, alucinações e

catatonia eram considerados não essenciais ao diagnóstico e, portanto, acessórios (ANDREASEN & CARPENTE, 1993; KAPLAN, 2008; HALES *et al.*, 2012).

Sendo assim os critérios diagnóstico de Bleuler era mais amplo levando à inclusão de dois novos tipos da doença, a esquizofrenia “latente” e “pseudoneurótica, bem como a esquizofreniforme breve. Além disso, ao contrário de Kraepelin, Bleuler recorreu à psicanálise para a compreensão da esquizofrenia. Com o objetivo de refinar os critérios diagnósticos, Kurt Schneider (1887-1967) foi reconhecido por definir grupos de manifestações psicóticas como os sintomas de “primeira ordem”, os quais incluíam a inserção, retração e radiação de pensamento, alucinações auditivas e outras passividades mais graves (CRICHTON, 1996; TANDON *et al.*, 2008; ELKIS, 2000; HALES *et al.*, 2012).

Há perceptíveis diferenças nas perspectivas dos autores na construção da definição da esquizofrenia ao longo da história. Kraepelin enfatizou curso longitudinal e resultado, contudo não forneceu critérios específicos para o seu diagnóstico (“quadro clínico geral”). Em contrapartida, tanto Bleuler quanto Schneider forneceu esses critérios, embora divergentes e focados em diferentes aspectos da doença. Contudo, definições atuais da esquizofrenia (incluindo CID-10 [WHO, 1992] e DSM-5 [DSM-5, 2013]) incorporam a cronicidade de Kraepelin, sintomas Bleuleriano negativos e positivos, e os sintomas Schneiderianos de primeira linha, na construção psicopatológica da doença, já que quando presentes são forte indicação de esquizofrenia (ANDREASEN, 2007).

2.2 Aspectos Clínicos e Diagnóstico

Doença de fisiopatologia indefinida, a esquizofrenia se apresenta com complexos aspectos clínicos em sua definição, já que é resultante de um conjunto de sintomas e sinais em diversas esferas de comportamento e processos mentais. Diante disto, o diagnóstico da esquizofrenia é basicamente clínico, logo deve ser considerado quando há a presença de psicose e ausência de patologia orgânica que a justifique. Sendo assim, é necessária a anamnese detalhada do paciente incluindo personalidade pré-mórbida, antecedentes pessoais e familiares e abuso de substâncias associada a exames laboratoriais e de imagens (tomografia computadorizada e ressonância magnética) para descartar causas orgânicas de psicoses (ELKIS *et al.*, 2011; HALES *et al.*, 2012; DSM-5, 2013).

A variabilidade dos aspectos clínicos da doença ainda observados nos pacientes gera um debate relativo aos sistemas de classificação de sintomas já propostos (ZANETTI & ELKIS, 2008; HALES *ET AL.*, 2012). Van Os e colaboradores (2010) afirmam que a esquizofrenia não atende os requisitos metodológicos do termo “doença”, os quais são divididos em etiologia, sintomatologia, prognóstico e tratamento, sendo que a forma mais adequada seria “síndrome”, isto é, uma lista de sintomas que são agrupados em sua etiologia, mas que também podem ser bastante diferentes. Conceituações mais antigas abordavam e restringiam os sintomas da esquizofrenia em sintomas dicotômicos positivos e negativos, proposto por Kay & Sevly (1990), inspirados nos subtipos de Crow (1980), tipo I (presença de sintomas positivos) e tipo II (presença de sintomas negativos), porém esse modelo não conseguiu contemplar de forma completa a sintomatologia da doença (LINDENMAYER *et al.*, 1994; ARNDT *et al.*, 1995; LINDENMAYER *et al.*, 1995; PERALTA & CUESTA, 2001).

Em busca de uma melhor descrição, estudos recentes têm convergindo a favor de cinco domínios de sintomas da esquizofrenia que descrevem integralmente os aspectos clínicos da doença: sintomas positivos, sintomas negativos, pensamentos desorganizados, excitação e sintomas depressivos/ansiosos (VAN DER GAAG *et al.*, 2006; ZANETTI & ELKIS, 2008; LEHOUX *et al.*, 2009; HIGUCHI *et al.*, 2014).

Os sintomas positivos são reconhecidos por alucinações, delírios, e fala ou comportamento desorganizado (transtorno do pensamento). As alucinações são consideradas essencial aspecto clínico da esquizofrenia. São definidas como “a percepção de um processo sensorial real na ausência de uma fonte externa”. Elas podem ocorrer em qualquer modalidade sensorial, mas as mais frequentes relatadas são as auditivas. Já os delírios, são definidos como crenças falsas e fixas e são classificados como paranoides ou persecutórios, grandiosos, religiosos e somáticos. Os paranoides ou persecutórios são os mais comuns, os quais o paciente acredita que será prejudicado ou assediado por alguém ou por alguma organização. Os delírios de grandeza referem-se às crenças auto engrandecedoras. Os delírios religiosos envolvem conceitos teológicos como ser filho de Deus. E por fim, os delírios somáticos que incluem crenças envolvidas a questionamentos de funções de determinadas partes ou órgãos do corpo, com até possíveis autolesões na região do corpo envolvida (HALES *et al.*, 2012; DSM-5, 2013).

Hughlings Jackson (1958) propôs que os sintomas negativos refletem a perda e a dissolução das funções dos arranjos neuronais. Entretanto, anos mais tarde, uma linha de pesquisa

sugeriu que os sintomas negativos eram reflexos de mudanças morfológicas não passíveis de intervenção farmacológica (CROW, 1980). Frente a isso, para delinear melhor esses tipos de sintomas, houve uma distinção entre sintomas negativos primários (característicos da própria psicose) e secundários (aqueles resultante dos sintomas positivos, da depressão, causados pelos medicamentos ou pela privação ambiental) (STAHL, 2011). Tradicionalmente os sintomas negativos incluem embotado, pobreza de expressão, anti-sociabilidade, avolição, e anedonia (ANDREASEN, 1982). Os sintomas negativos estão associados à esquizofrenia, mas também a outros transtornos psicóticos, todavia diminuição da expressão corporal e avolição estão bem acentuados na doença. Expressão emocional inclui diminuição das expressões faciais, das mãos, da entonação da fala, enquanto que avolição se caracteriza pela diminuição do interesse na realização de atividades e tarefas sociais (DSM-5, 2013).

O pensamento ou o comportamento desorganizado é inferido a partir do discurso do indivíduo. Observa-se incoerência e desorganização linguística, ou seja, uma ruptura dos processos normais da associação lógica, sintática ou semântica das palavras e das ideias. O discurso menos desorganizado pode aparecer durante os períodos prodrômicos ou residuais da doença. Alguns termos utilizados para descrever essa condição mental incluem circunstancialidade, descarrilamento, tangencialidade e salada de palavras (HALES *et al.*, 2012; DSM-5, 2013).

Uma redescoberta recente foi a associação de déficit cognitivos com a esquizofrenia, uma vez que esse tema já foi abordado por Kraplin e Bleuler. Apesar da disfunção cognitiva não estar incluída nos critérios atuais utilizados para o diagnóstico da doença, a conceituação da esquizofrenia inclui a disfunção cognitiva entre os sintomas característicos da doença e é um sinal utilizado como apoio diagnóstico. Esses déficits cognitivos estão fortemente ligados a prejuízos funcionais e profissionais, incluindo decréscimo da memória, disfunção da linguagem, alteração do raciocínio, menor velocidade de processamento e déficit da cognição social. Os sintomas psicóticos tendem a diminuir ao longo da vida, já os sintomas negativos são mais persistentes, enquanto que o prejuízo cognitivo além de poderem estar presentes antes mesmo do primeiro surto psicótico, não é observado sua melhora ao longo do curso da doença (RAZZOUK & SHIRAKAWA, 2001; KRABBENDAM *et al.*, 2005; FERREIRA JUNIOR *et al.*, 2010; DSM-5, 2013).

Oficialmente, o diagnóstico da esquizofrenia no Brasil é feito de acordo com os critérios da 10ª revisão da Classificação Internacional das Doenças e Problemas Relacionados à Saúde

(CID-10) (quadro 1), publicada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (original do inglês, World Health Organization – WHO) (WHO, 1993; ELKIS et al., 2011). Enquanto que o DSM-5 sugere implicitamente uma visão unitária da esquizofrenia, o CID-10 como reconhecimento explícito de Bleuler, aborda a doença como um grupo de distúrbios (quadro 1) (JABLENSKY, 2010).

Quadro 1: Critérios diagnóstico DSM-5 e CID-10

<p>De acordo com o DSM-5 (2013), os sintomas característicos da esquizofrenia envolvem uma gama de disfunções cognitivas, comportamentais e emocionais. Sendo assim, o diagnóstico da doença é definido baseado em seis domínios (A a F):</p> <p>A. Dois ou mais dos sinais ou sintomas incluindo (1) ilusões; (2) alucinações; (3) discurso desorganizado, (4) comportamento amplamente desorganizado ou catatônico; e (5) sintomas negativos devem estar presentes durante parte significativa do tempo por um mês (ou menos, se tratados com sucesso). Tendo em vista que, pelo menos um dos três primeiros (1, 2 ou 3) é indispensável;</p> <p>B. Nível inferior das funcionalidades antes do início da perturbação de uma ou mais áreas sociais importantes como, trabalho, relações interpessoais ou autocuidado;</p> <p>C. Sinais contínuos e persistentes da perturbação durante pelo menos seis meses. Incluindo pelo menos um mês, ou menos se tratados com sucesso, de sintomas que satisfazem o critério A e podem incluir sintomas podrômicos ou residuais;</p> <p>D. Se transtorno esquizoafetivo e depressivo ou transtorno bipolar descartado;</p>	<p>Critérios diagnósticos da esquizofrenia, segundo o CID-10:</p> <p>Sintomatologia característica:</p> <p>1) Um mês ou mais, no qual uma parcela significativa do tempo é dominada por um sintoma inequívoco, ou dois sintomas menos consistentes, tais como:</p> <p>A. Eco de pensamento, inserção ou retirada de pensamento e transmissão de pensamento;</p> <p>B. Delírios de controle, influência, ou passividade claramente referida a movimentos do corpo ou membros, ou pensamentos, ações ou sensações específicas; percepção delirante;</p> <p>C. Alucinações auditivas que comentam o comportamento do paciente ou discutem com ele, ou outros tipos de alucinações auditivas que provêm de alguma parte do corpo;</p> <p>D. Delírios persistentes de outros tipos, que são culturalmente inapropriados e completamente impossíveis, tais como identidade religiosa ou política, ou poderes e habilidades super-humanas (como ser capaz de controlar o tempo ou estar em comunicação com alienígenas provenientes de um outro mundo);</p> <p style="text-align: center;">Ou</p> <p>2) Pelo menos dois dos seguintes:</p> <p>E. Alucinações persistentes em qualquer modalidade quando acompanhadas por delírios fugazes ou pouco estruturados, sem conteúdo afetivo claro, ou por</p>
--	--

<p>E. Se o distúrbio não é atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância (por exemplo, uma droga de abuso, medicamento) ou de outra condição médica.</p> <p>F. Se descartado distúrbios do espectro autista, ou como diagnóstico adicional, os sintomas característicos da esquizofrenia devem estar presentes durante pelo menos um mês.</p>	<p>ideias supervalorizadas e persistentes, ou quando ocorrem todos os dias por semanas ou meses no final;</p> <p>F. Interrupções ou interpolações no curso do pensamento, resultando em incoerência ou discurso irrelevante, ou neologismos;</p> <p>G. Comportamento catatônico, tal como excitação, postura ou flexibilidade cerácea, negativismo, mutismo e estupor;</p> <p>H. Sintomas “negativos” (tais como acentuada apatia, discurso exíguo e embotamento ou incongruência de respostas emocionais), usualmente resultando em afastamento social e redução do desempenho social; deve ficar claro que esses não são devidos à depressão ou ao uso de medicação neuroléptica;</p> <p style="text-align: center;">Ou</p> <p>3)</p> <p>I. Uma alteração significativa e consistente na qualidade global de alguns aspectos do comportamento pessoal, manifestação de perda de interesse, falta de metas, indolência, atitude auto-absortiva e afastamento social.</p> <p>Duração: Um sintoma de A-D ou dois de E-H presentes por um mês, ou I presente por mais de um ano (esquizofrenia simples).</p>
---	--

Diferentemente da sua nova versão do DSM-5, os critérios de diagnóstico do CID-10 classifica a esquizofrenia em nove subtipos de acordo com a predominância dos sintomas dos pacientes ou pelo seu estado clínico (WHO, 1993; DSM-IV, 1994):

F20.0 Esquizofrenia Paranoide: dominado por ilusões estáveis, acompanhadas de alucinações particularmente auditivas;

F20.1 Esquizofrenia Hebefrênica ou desorganizada: forma em que as mudanças afetivas são proeminentes, há uma tendência de isolamento social, falas e comportamento desorganizado. Prognóstico ruim devido ao rápido desenvolvimento dos sintomas negativos.

F20.2 Esquizofrenia Catatônica: dominada por distúrbios psicomotores proeminentes que podem alternar entre extremos tais como hipercinesia e estupor, ou a obediência automática e o negativismo.

F20.3 Esquizofrenia Indiferenciada: condição que atende aos critérios diagnóstico gerais da esquizofrenia mas que não satisfaçam às características dos subtipos F20.0 a F20.3

F20.4 Depressão pós-esquizofrênica: Quadro depressivo observado após episódios esquizofrênicos. Alguns sintomas positivos ou negativos da doença ainda são observados, mas não proeminentes.

F20.5 Esquizofrenia Residual: estágio tardio da doença, o qual se caracteriza pela persistência de sintomas negativos, embora não irreversíveis.

F20.6 Esquizofrenia Simples: Transtorno caracterizado pela ocorrência insidiosa e progressiva de excentricidade de comportamento, incapacidade de responder às exigências da sociedade, e um declínio global do desempenho.

F20.8 Outras esquizofrenias: Ataque esquizofreniforme; Esquizofrenia cenestopática; Psicose esquizofreniforme; Transtorno esquizofreniforme.

F20.9 Esquizofrenia não-especificada.

Para avaliar a gravidade dos sintomas da esquizofrenia algumas escalas foram propostas. Sendo a primeira delas a Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (original do inglês, *Brief Psychiatric Rating Scale - BPRS*) (OVERALL, 1962), preconizada pelo Ministério da Saúde brasileiro, porém a sua versão ancorada, a qual caracteriza a doença em quatro dimensões: negativa/desorganização, positiva (psicótica), depressiva e excitatória (ELKIS *et al.*, 1999; BRASIL, 2013a). No entanto, a escala mais empregada atualmente é a Escala de Síndrome Positiva e Negativa (original do inglês, *Positive and Negative Syndrome Scale - PANSS*) que por sua vez, avalia os sintomas positivos, negativos e a psicopatologia geral da doença baseado em trinta itens distribuídos em cinco dimensões (positivos, negativos, desorganizados, excitatórios e de ansiedade/depressão), além do que possui um item que avalia a capacidade de abstração do paciente que, de forma aproximada, infere o seu estado cognitivo (KAY *et al.*, 1987; KIM *et al.*, 2012; WALLWORK *et al.*, 2012; HIGUCHI *et al.*, 2014).

2.3 Curso Clínico

Os sintomas psicóticos da esquizofrenia surgem tipicamente entre o final da adolescência até aproximadamente os trinta e cinco anos. O aparecimento da doença pode ser abrupto, mas na maioria dos casos ocorre de forma lenta e gradual. A doença pode ser dividida em três fases: pré-mórbida, prodrômica e psicótica. A fase pré-mórbida abrange o período de desenvolvimento que ocorreu bem antes do surgimento do surto psicótico ou da fase aguda da doença, embora haja estudos que mostrem a presença na infância de sinais sutis, como ajustamento social mais pobre em indivíduos que mais tarde desenvolveram a doença (WALKER *et al.*, 2004; APA, 2005; DSM-5, 2013).

A fase prodrômica, já na adolescência, é o início de mudanças perceptíveis com o aparecimento dos sintomas comportamentais significativos, incluindo depressão, retraimento social e de pensamentos e comportamentos antagônicos. Pesquisas voltadas para este período do curso da doença se intensificam, devido à importância da identificação precoce e confiável de pacientes que venham desenvolver a esquizofrenia. Além disso, as intervenções de natureza psicossocial, familiar e cognitivo-comportamental mostraram-se reduzir a morbidade do primeiro episódio psicótico e potencialmente melhoramento do curso da doença. Porém os estudos ainda são cautelosos na defesa de uma abordagem farmacológica neste período, destacando a intervenção com antipsicóticos somente em doses baixas ou em fases prodrômicas mais tardias para atrasar a conversão para a fase ativa da doença (YUNG, 2006; VELTHORST *et al.*, 2009; COENTRE *et al.*, 2010; SIMON *et al.*, 2011; HALES *et al.*, 2012;).

A transição da fase prodrômica para a esquizofrenia propriamente dita é um evento ainda de causas obscuras, contudo origens ambientais e genéticas são consideradas. A fase psicótica evolui para uma fase aguda, período crítico/fase residual e por último, para uma fase crônica. A fase aguda é marcada pela primeira ruptura do paciente com a realidade. Durante esta fase os pacientes experimentam sintomas positivos, além de comportamento e pensamentos desorganizados. Neste momento, o paciente é potencialmente alvo do início do tratamento da doença. A fase aguda do tratamento dura de algumas semanas a poucos meses, onde se observa diminuição dos sintomas psicóticos iniciais. Após este período, há uma fase crítica, em que os sintomas positivos estão moderados e os sintomas da fase pré-mórbida podem estar presentes. Neste período há a tentativa de alcançar a adesão ao tratamento farmacológico, já que este momento é o mais propício a recaída - chaga a 80% dos casos - abandono da medicação e suicídio, levando à re-hospitalização do paciente e a um retrocesso na terapia. O

número de episódios agudos e a taxa de declínio do paciente variam consideravelmente entre os pacientes. Neste momento o paciente pode manter-se nesta fase ou evoluir para a forma crônica da doença ou de estabilidade, alcançado após 5 a 10 anos do início dos sintomas. O objetivo da terapia é a melhora da qualidade de vida do paciente e a busca de sua independência social (APA, 2005; FALKAI *et al.*, 2006; MCGORRY, 2010; HALES *et al.*, 2012; RUIZ-IRIONDO *et al.*, 2013).

2.4 Etiologia e Fisiopatologia

Muitas hipóteses são utilizadas para tentar explicar a etiologia da esquizofrenia, contudo a hipótese do neurodesenvolvimento anormal é uma das mais bem reconhecidas. Essa teoria é baseada no desenvolvimento da esquizofrenia em algum momento da vida e é fundamentada na existência de condições genéticas que resultaram em expressão anormal de processos neuronais, desordens pré-natais e perinatais e a presença de certas anomalias físicas presentes em pacientes portadores da psicose. Entretanto, alguns aspectos da doença não são explicados por esta hipótese, incluindo alterações morfológicas no cérebro e a presença da neurotoxicidade e alterações na conectividade estrutural e cérebro, os quais, por outro lado, são sustentados pela teoria de que a esquizofrenia segue um processo neurodegenerativo (PINO *et al.*, 2014).

2.4.1 Modelo do Neurodesenvolvimento

A esquizofrenia é uma doença complexa e multifatorial. Na perspectiva do modelo de alterações no neurodesenvolvimento, a evolução da doença é diacrônica, ou seja, recebe influência de fatores genéticos e ambientais. O perfil de expressão gênica do cérebro humano pós-morte em pacientes com esquizofrenia tem sido frequentemente utilizado na investigação de padrões de ruptura molecular. Estudos de Associação Ampla do Genoma e tecnologias de sequenciamento de DNA levou a progressos genéticos na esquizofrenia (AGID *et al.*, 1999; LICHTENSTEIN *et al.*, 2009; WRAY *et al.*, 2012; SULLIVAN *et al.*, 2003; AYHAN, 2009, MISTRY *et al.*, 2013).

Visto que a estimativa da herdabilidade da doença quantifica a contribuição genética para a sua etiologia, alguns estudos demonstraram que a sua taxa de herdabilidade é de 64% a 81%. Deleções, inserções, duplicações e variantes em múltiplos locais complexos, conhecidos como variações do número de cópia, encontrados em todos os seres humanos, são funcionalmente significativos e susceptíveis de considerável contribuição para a variação fenotípica na

etiologia de alguns casos de esquizofrenia (REDON *et al.*, 2006; KIROV *et al.*, 2008). Apesar de algumas evidências de cromossomos associados à doença ainda não há relato da identificação de um gene causador ou variante para tal. O risco genético do surgimento da esquizofrenia é poligênica, ou seja, alguns genes contribuem para a doença, enquanto que a contribuição individual é pequena. Sendo assim, alguns genes possuem evidências de associação à fisiopatologia da doença, incluindo COMT, Disc1, DTNBP1, D2R, GRM3, NRG1, RELN e RGS4, com registros que até 94 deles com alguma relevância para a esquizofrenia. Estes genes estão envolvidos na transdução de sinal celular, no desenvolvimento axonal, metabolismo de aminoácidos nas vias dopaminérgicas, GABAérgica e glutaminérgica e na sinalização do receptor da serotonina, vias protagonistas na fisiopatologia da doença (HARRISON & WEINBERGER, 2005; CALKINS *et al.*, 2007; GOGOS & GERBER, 2006; GREENWOOD *et al.*, 2012; CHEN *et al.*, 2015).

GREENWOOD e colaboradores (2012) observaram em seus estudos 38 genes com associação estatisticamente significativa com a esquizofrenia. Entretanto, os genes ErbB4, GRID2, RELN, e, em particular a neuregulina (NRG1), revelaram forte pleiotropia, ou seja, estes genes possuem par de alelos responsáveis por várias características da doença na população estudada, oferecendo grande importância na neurofisiopatologia da esquizofrenia. Polimorfismos nos alelos do gene da enzima COMT (catecol-O-metiltransferase) explica parte da fisiopatologia da doença, já que a enzima transfere um grupo metilo a partir de adenosilmetionina catecolaminas para neurotransmissores, incluindo a dopamina, epinefrina e norepinefrina (CHEN *et al.*, 2004; HARRISON & WEINBERGER, 2005; MEYER-LINDENBERG, 2006).

A maioria dos estudos responsabiliza a genética para o surgimento da esquizofrenia, já que a herdabilidade representa grande parte dos casos. Entretanto, acredita-se que a interação gene-ambiente pode superar essa proporção, apesar de nem sempre ser considerada em estudos genéticos da doença (VAN OS & SHAM, 2003). Para elucidar o mecanismo da interação ambiente e genética na esquizofrenia LIPSKA & WEINBERGER (1995) foram os primeiros a concluir com modelos animais que além de genética, fatores ambientais, como lesões induzidas no hipocampo, estão associados a anormalidades da função da dopamina implicando na fisiopatologia da doença. É fato de que os fatores ambientais podem induzir alterações epigenéticas resultantes da metilação do DNA afetando a expressão gênica em

sistemas neurais relevantes para transtorno psicótico (MOFFETT *et al.*, 2007; EU-GEI, 2008).

Estudos têm evidenciado que indivíduos com polimorfismos mais sensíveis ao estresse estão mais propensos à psicose (VAN WINKEL *et al.*, 2008a). Ademais, a interação de genes candidatos à esquizofrenia com estresse está amplamente elucidada na literatura (STEFANIS *et al.*, 2007; VAN WINKEL *et al.*, 2008b; COLLIP *et al.*, 2011; SIMONS *et al.*, 2009; PEERBOOMS *et al.*, 2012; KERI *et al.*, 2009). Além do estresse, há evidências de que o uso de *Cannabis* principalmente por portadores de alelos específicos de genes associados à doença como COMT evidenciaram propensão à psicose. Outra variável estudada é o período de nascimento, já que há relatos de 5 a 10% de maior probabilidade de desenvolver esquizofrenia nascidos no inverno e na primavera. Complicações obstétricas associadas à esquizofrenia elucidam a ideia de que o desenvolvimento neuronal do feto representa um período de grande vulnerabilidade à doença. Os eventos como crescimento e desenvolvimento do feto anormal, dificuldades no parto, pobre estado nutricional e infecção materna por influenza também se encontram associados à esquizofrenia. Fatores como situação de imigração, urbanidade e condições sócio-econômicas também estão relacionados ao desenvolvimento ou gravidade da doença (CANNON *et al.*, 2002; HALES *et al.*, 2012; MODINOS *et al.*, 2013).

Por fim, a presença de anomalias físicas menores em indivíduos com esquizofrenia também sustenta a teoria do neurodesenvolvimento anormal. Tais anomalias ou malformações podem ocorrer durante o primeiro e o segundo trimestre de gravidez, principal período de desenvolvimento do cérebro do feto. Entre elas, destacam-se circunferência craniana menor no nascimento, palato altamente arqueado ou com fenda e ranhuras na língua. Outra alteração no curso do desenvolvimento observado foi no quociente de inteligência, descrito como menor em crianças que apresentaram mais tarde sintomas da esquizofrenia. Além disso, foram comprovadas alterações em alguns sinais moleculares específicos envolvidos na formação e organização de células e, por conseguinte, na estrutura e função do cérebro (WEINBERG *et al.*, 2007; SIVKOV *et al.*, 2009; PINO *et al.*, 2014).

2.4.2 Modelo Neurodegenerativo

A princípio, Kraplin reconhecia a esquizofrenia como um transtorno do cérebro de curso progressivo e deteriorante, baseado num processo neurodegenerativo. Entretanto, tais hipóteses só foram retomadas sob influência dos primeiros estudos controlados de tomografia

computadorizada, os quais evidenciaram dilatação ventricular e atrofia cortical predominante nos pacientes com esquizofrenia (WEINBERGER *et al.*, 1979a; WEINBERGER *et al.*, 1979b). O modelo neurodegenerativo concentra-se no fato que a esquizofrenia seja uma doença crônica progressiva do sistema nervoso, a qual resulta em alterações bioquímicas que afeta a perda de função neurológica e a deterioração do comportamento (HARDY & GWINN-HARDY, 1998).

Nas últimas cinco décadas novas descobertas em relação à base neurobiológica da doença foram expressivas. A clorpromazina, medicamento sintetizado como anti-histamínico na década de 1950, criou evidências ao acaso que enfatizou a participação da dopamina na fisiopatologia da esquizofrenia, já que na prática clínica observaram efeito calmante nos pacientes acometidos pela doença. O sistema neurotransmissor da dopamina é extensamente estudado e se mostra relacionado à fisiopatologia da esquizofrenia (STAHL, 2011; HALES *et al.*, 2012).

A teoria dopaminérgica defende que os sintomas positivos da doença sejam causados pela hiperatividade dos neurônios da via dopaminérgica mesolímbica, especificamente pelo excesso de dopamina resultando na hiperexcitação dos receptores D2. Algumas evidências sustentam esta teoria, como o fato de que ao administrar anfetaminas, agonistas dos receptores dopaminérgicos, é gerado um aumento na liberação de dopamina no corpo estriado induzindo a sintomas positivos na população geral. Ademais, os pacientes portadores de esquizofrenia são mais sensíveis aos efeitos dessa excessiva liberação de dopamina, o que justifica o antagonismo aos receptores D2 pelos antipsicóticos utilizados na terapia da doença. Além disso, a partir de estudos de imagens foram observadas alterações na densidade de receptores de dopamina D2 em pacientes com esquizofrenia (LINDSTROM *et al.* 1999; KESTLER *et al.* 2001; MEYER-LINDENBERG. 2002; ABI-DARGHAM *et al.*, 2004; MCGOWAN *et al.*, 2004; HOWES & KAPUR, 2009).

Além dos sintomas positivos, a neurotransmissão da dopamina também se mostra associada aos déficits cognitivos e sintomas negativos. Contrário do observado no sistema mesolímbico, estes sintomas estão relacionados à diminuição da transmissão de dopamina no córtex pré-frontal da via dopaminérgica mesocortical. Contudo, esta teoria não identificou qual elemento da transmissão dopaminérgica é anormal. Ademais, a via tuberoinfundibular, responsável pelo controle da secreção de prolactina, e a via nigroestriada, parte do sistema extrapiramidal e responsável pelo controle das funções motoras, são descritas como não afetadas pela

esquizofrenia. Além do D2, diferentes receptores monoaminérgicos como os serotoninérgicos, histaminérgicos, muscarínicos, α -adrenérgicos, se mostraram sensíveis à clozapina, antipsicótico de segunda geração, o que gerou novas hipóteses da colaboração desses receptores na fisiopatologia da doença (DAVIS, 1991; DAVIDSON 2003; *HALES ET AL.*, 2012; PEREZ & LODGE, 2014).

Participando de forma secundária da disfunção neuroquímica observada na esquizofrenia, encontra-se a desregulação dos sistemas glutaminérgico e GABAérgico. O glutamato é um neurotransmissor excitatório e sua implicação na doença é observada devido à sua hipofunção através da classe de receptores glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA). Esta hipótese é fundamentada pelo surgimento de sintomas positivos, negativos e cognitivos frente à administração de substâncias, tais como a ketamina e a fenilciclidina, que agem antagonizando esses receptores e os tornando hipofuncionais. A diminuição da atividade da via glutamatérgica gera diminuição da ativação do interneurônio GABA inibitório na área tegumentar ventral resultando a não inibição tônica da liberação da dopamina da via mesolímbica e a sua hiperfunção, justificando os sintomas positivos. Os sintomas negativos e cognitivos por sua vez, são explicados pela atuação direta dos neurônios glutamatérgicos nos neurônios dopaminérgicos mesocorticais, ou seja, frente à hipofunção dos receptores glutamatérgicos NMDA há ausência de liberação de dopamina nesta via dopaminérgica (KRYSTAL *et al.*, 1994; JENTSCH *et al.*, 1999; STAHL, 2011; PEREZ & LODGE *et al.*; 2014).

Alterações estruturais também sustentam o modelo neurodegenerativo da esquizofrenia. Uma das descobertas mais significativas é a redução do lobo temporal. O volume menor do lobo frontal em pacientes com esquizofrenia também é descrito quando comparado a pacientes controles. Os estudos sugerem progressivas diminuições do tecido cerebral, aumento de volume do ventrículo lateral em pacientes com a doença crônica e por fim, redução do tálamo de 7% dos adolescentes com esquizofrenia (LAWRIE *et al.*, 2002; HILLEKE *et al.*, 2008; PINO *et al.*, 2014; DAZZAN, 2014).

2.5 Intervenção e Tratamento

A esquizofrenia é uma doença crônica com diferentes períodos de exacerbação e remissão dos sintomas e que leva a grandes prejuízos funcionais e sociais ao paciente. Tendo em vista a redução ou eliminação dos sintomas, melhora da qualidade de vida das pessoas e a promoção e manutenção da recuperação dos efeitos debilitantes da doença, o tratamento deve incluir

uma abordagem medicamentosa e intervenções psicossociais (APA, 2005; ELKIS *et al.*, 2011).

Para se alcançar os objetivos propostos, é preconizado uma avaliação inicial do diagnóstico e das circunstâncias clínicas e sociais do paciente seguido da formulação e implementação do plano de tratamento. As metas do tratamento dependem da fase e da gravidade da doença. A reavaliação da terapia deve ser realizada de forma contínua, envolvendo o apoio familiar e de pessoas do contexto do paciente. Os fatores mais comuns para a recidiva dos sintomas são: a não-adesão à medicação antipsicótica, os eventos estressantes da vida e o abuso de substâncias (FALKAI *et al.*, 2006).

Até os anos 1950 os recursos disponíveis para o tratamento de pacientes portadores de doença mental eram muito limitados. As tentativas de remediar os sintomas da esquizofrenia incluía o uso de cocaína, manganês, óleo de castor, óleo de enxofre e insulina, esta última com finalidade de estimular o sono ou o coma nos pacientes. O fator fundamental para a mudança deste cenário foi a introdução dos antipsicóticos, também conhecidos como neurolépticos ou tranquilizantes maiores, que com a descoberta acidental da clorpromazina, mais tarde foram associados ao bloqueio de receptores de dopamina, sustentando a hipótese dopaminérgica. Além da esquizofrenia, os antipsicóticos são utilizados no tratamento de outros transtornos psicóticos incluindo transtorno esquizoafetivo, transtorno delirante e transtorno afetivo bipolar (CARLSSON *et al.*, 1963; CREESE *et al.*, 1976; HALES *ET AL.*, 2012).

As drogas antipsicóticas possivelmente apresentam o mais complexo mecanismo de ação de qualquer outra classe de drogas do campo da psiquiatria clínica. Há aproximadamente 65 medicamentos antipsicóticos utilizados em todo o mundo. Tradicionalmente, eles têm sido classificados como de primeira geração (APGs) (anteriormente como “típicas” ou “convencionais”) e de segunda geração (ASGs) (ou “atípicos”). Os ASGs surgiram na década de 1990 em função dos efeitos adversos associados com os APGs, em particular os sintomas motores extrapiramidais (SEP), discutidos adiante. Contudo, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas que preconiza o manejo da esquizofrenia pelo Ministério da Saúde brasileiro não reconhece esta divisão de classes já que, há evidências da heterogeneidade da eficácia, mecanismo de ação e segurança desses medicamentos (MARDER, 2005; STAHL, 2011; BRASIL, 2013).

Para o melhor entendimento, o mecanismo de ação já reconhecido e amplamente utilizado será enquadrado nas classes tradicionalmente abordadas. A ação antagonista nos receptores D2 no cérebro é uma propriedade farmacodinâmica compartilhada por todos os antipsicóticos, diferindo na afinidade pelo receptor. Achados da neuroimagem definiram uma janela terapêutica de 65-78% de ocupação dos receptores para a atividade ótima da maioria dos antipsicóticos. Contudo, o aumento dessa ocupação leva o aparecimento de hiperprolactemia e SEP (distonias agudas, acatisia, parkinsonismo e discinesia tardia), já que o bloqueio gerado nos receptores D2 transcende para as vias tuberoinfundibulares e nigrostriatal da via dopaminérgica. Além de que, o bloqueio simultâneo dos receptores D2 da via mesolímbica e da mesocortical, a qual há hipofunção da dopamina, pode piorar os sintomas negativos e cognitivos da doença, como ocorrem com os APGs (SEEMAN & LEE, 1975; CREESE *et al.*, 1976; KAPUR *et al.*, 2000a; KAPUR & GINOVART, 2012).

Os APGs, representados pela clorpromazina, flufenazina, haloperidol, pimozida, trifluoperazina, tioridazina, entre outros, têm em comum a alta afinidade pelos receptores D2 e a lenta dissociação desse receptor, características que estão fortemente relacionadas à eficácia clínica e a ocorrência de efeitos secundários, como os SEP e a hiperprolactemia, já citados. Esses antipsicóticos são eficazes nos sintomas positivos e negativos da psicose, porém o seu grau de melhoria dos sintomas negativos é geralmente menor comparado aos positivos. Ademais, o sistema dopaminérgico mesolímbico também medeia o sistema normal de recompensa do cérebro (*nucleus accumbens*) que, quando bloqueados pelos APGs, podem gerar sintomas negativos secundários. Além de bloqueio de receptores D2, os APGs possuem em comum o bloqueio de receptores de histamina-1, e/ou receptores α -adrenérgicos e de receptores muscarínicos, conferindo-os ação anticolinérgicas, propriedades que modificam o perfil dos efeitos adversos observados nos diferentes APGs. Entretanto, os estudos mostram que todos os APGs possuem eficácia similar quando administrados em doses equivalentes (SEEMAN, 2002; STAHL, 2011; HALES *et al.*, 2012).

Na perspectiva clínica, os ASGs são reconhecidos por apresentarem baixa ocorrência de SEP e serem mais eficazes contra os sintomas negativos. Entretanto, geralmente, a sua eficácia no tratamento de sintomas negativos não é tão alto quanto inicialmente era esperado e só alguns deles são superiores aos APGs. Inclusive há evidências de ASGs com eficácia comparada aos APGs. Pesquisas avaliando os sintomas negativos são raras. Na prática clínica, observa-se associação de ASGs a antidepressivos, que demonstram alguma eficácia contra esse tipo de sintoma. Apesar de possuírem propriedades de bloqueio de receptores D2, os ASGs

apresentam uma ligação menos estável com esse receptor, o que justifica a baixa ocorrência de SEP (KAPUR & SEEMAN, 2001; MOLLER & CZOBOR, 2003; TANDON *et al.*, 2008; LIN *et al.*, 2015; MOLLER, 2015).

Como representantes dos ASGs estão risperidona, quetiapina, ziprasidona, aripiprazol, amisulprida, olanzapina, clozapina, entre outros. Além da afinidade pelos receptores D2, esses medicamentos também apresentam propriedades antagonistas no receptor de serotonina 5-HT₂. Acredita-se que o antagonismo duplo 5-HT₂/D2 seja responsável pelas propriedades únicas desses antipsicóticos, incluindo diminuição de SEP e melhora dos sintomas cognitivos da esquizofrenia (SHIMIZU *et al.*, 2013). Entretanto, de acordo com revisão sistemática do assunto, há evidências de que a melhora da cognição não difere entre os APGs e ASGs. Em contrapartida, alguns resultados mostram a baixa eficácia contra a pobre memória verbal e de trabalho, domínios dos sintomas de cognição da olanzapina, quetiapina e clozapina e dos APGs comparados à ziprasidona. Esses achados são fundamentados pela moderada afinidade da ziprasidona pelo receptor muscarínico, também presentes nos ASGs. Quanto à eficácia global de todos os domínios da doença, os resultados demonstraram que a olanzapina foi mais eficaz do que o aripiprazol, quetiapina, risperidona e ziprasidona, e semelhante à amisulprida e clozapina (MELTZER *et al.*, 1989; LEUCHT *et al.*, 2009; STAHL, 2011; NIELSEN *et al.*, 2015).

Quando a eficácia de APGs e ASGs é confrontada não se consegue comprovar diferença na taxa de interrupção, melhoria de sintomas ou qualidade de vida, como a introdução dos ASGs acreditava-se ter. Como prova disto, resultados de estudos em larga escala, tais como os estudos de Ensaios Clínicos de Eficácia de antipsicóticos Intervenção (CATIE), que compararam um APG (perfenazina) e quatro ASGs (olanzapina, quetiapina, risperidona e ziprasidona), indicou que os ASGs não seriam mais eficazes do que a APGs e ainda, não poderiam ser associados com uma melhor resposta cognitiva ou social (KEEFE *et al.*, 2007; LIEBERMAN *et al.*, 2005; SWARTZ *et al.*, 2007)

Por sua vez, o perfil dos eventos adversos é bem descrito na literatura, destacando-se a vantagem dos ASGs sobre os APGs quanto ao surgimento da SEP. Embora os ASG, principalmente a olanzapina, tenham sido associados com uma menor incidência de discinesia tardia, esses antipsicóticos apresentam maior risco para o desenvolvimento de efeitos metabólicos, como ganho de peso, aumento do risco de desenvolvimento de diabetes,

dislipidemia e consequente risco cardiovascular aumentado (WIRSHING, 2004; LIEBERMAN *et al.*, 2005; JONES *et al.*, 2006;).

Ilustrando tal condição, a taxas de prevalência relatadas de obesidade na população de pacientes com esquizofrenia tratados com medicamentos está em torno de 40 a 75%, superior à prevalência encontrada na população geral, que se situa entre 20 a 30%, nos Estados Unidos. Os receptores associados ao ganho de peso foram o receptor histamínico H1 e o receptor de serotonina 5HT₂CA. A clozapina e a olanzapina, foram associadas a um maior risco de ganho de peso, diabetes e dislipidemia comparadas à ziprasidona e o aripiprazol. Quanto aos outros dois representantes desta classe de antipsicóticos, risperidona e quetiapina observaram riscos intermediários para ganho de peso e resultados discrepantes para avaliação do diabetes e da dislipidemia. Aliado a isto, a inatividade física aumentada, o tabagismo e a ingestão alimentar inadequada, que são características comuns nos pacientes com esquizofrenia, podem contribuir para a maior prevalência de anormalidades metabólicas (JAYARAM *et al.*, 2006; NEWCOMER, 2007; APA, 2004; ELKIS *et al.*, 2008; STAHL, 2011).

Uma importante medida de eficácia é o tempo do início do tratamento e a resposta terapêutica. Há muito tempo considerou-se o atraso na resposta desses antipsicóticos de 2 a 3 semanas. Entretanto, há evidência de que APGs e ASGs produzem melhora clínica na primeira semana de tratamento e até nas primeiras 24h da administração do antipsicótico. E ainda, pacientes com ausência de resposta de início precoce prediz fortemente não resposta satisfatória para o tratamento continuado com aquela droga. Como avaliação da resposta ao tratamento espera-se uma diminuição de pelo menos 30% na BPRS em seis semanas de tratamento com monoterapia de antipsicótico. Caso não seja verificado, recomenda-se a troca pro qualquer outro antipsicótico, já que parte-se do pressuposto que a diferença de eficácia não é totalmente elucidada, com excessão da clozapina. Uma vez que a fase aguda da doença tenha sido controlada, a dose pode ser reduzida e o tratamento de manutenção mínimo de cinco anos para busca da qualidade de vida do paciente iniciado (AGID *et al.* 2008; KAPUR *et al.* 2005; KAPUR & GINOVART, 2012; GREENE & HARRIS, 2012; BRASIL, 2013).

Embora comparações limitadas de ASGs com APGs sugerirem nenhuma diferença consistente na eficácia, há muitos anos a clozapina tem se mostrado superior no tratamento da esquizofrenia refratária (ER) e até mesmo comparada a outros ASG em pacientes que não

necessariamente tenham cumprido com os critérios de resistência ao tratamento. Estima-se que de 20-40% dos pacientes com esquizofrenia sejam refratários ao tratamento, ou seja, não apresentam melhora de sintomas positivos graves aos medicamentos antipsicóticos-padrão. Cerca de 50-60% desses pacientes refratários são responsivos à clozapina (MELTZER, 1992; KANE *et al.*, 1988; WAHLBECK *et al.*, 2000; KANE *et al.*, 2001).

Ainda permanece controversa na literatura se a ER pode ser considerada um subtipo mais crônico e mais grave da esquizofrenia, incluindo sintomas positivos refratários e pobre integração social, ou se deve ser entendida como um subtipo distinto de esquizofrenia com características neuroquímicas e anatômicas bem definidas. Algumas mudanças nas vias dopaminérgicas, serotoninérgicas e glutamatérgicas foram observadas em pacientes com ER, em comparação com os pacientes que responderam bem ao tratamento. Além disso, foi verificado atrofia cortical relativamente mais acentuada nesses pacientes e, a nível molecular, a glicoproteína-p, envolvida no efluxo dos antipsicóticos na barreira hematoencefálica, pode desempenhar um papel-chave na refratariedade, já que a clozapina não é transportada pela molécula (ALTAMURA *et al.*, 2005; HALES *ET AL.*, 2012).

O critério utilizado pelo Ministério da Saúde brasileiro para o diagnóstico da RS é inspirado no critério tridimensional de Kane *et al* (1988), em que a clozapina é indicada quando há refratariedade de pelo menos dois medicamentos utilizados por seis semanas, em doses adequadas, sem melhora de pelo menos 30% na escala Escala de Avaliação Psiquiátrica Breve Ancorada (BPRS-A). Também pode ser utilizada em caso de elevado risco de suicídio e discinesia tardia de repercussão significativa, mesmo antes de se completarem seis semanas ou de se observar melhora de 30% nessa mesma escala. Ademais, fármacos adjuvantes como estabilizadores de humor, ansiolíticos e antiepiléptico podem ser utilizados no auxílio da condição clínica (GREENE & HARRIS, 2012; BRASIL, 2013).

A clozapina é pouco associada ao surgimento de SEP e a alterações na prolactina, entretanto a sedação, o ganho de peso, a epilepsia e a agranulocitose (leucócitos totais abaixo de 3.000/mm³ ou neutrófilos abaixo de 1.500/mm³ ou plaquetas abaixo de 100.000/mm³) são reações adversas importantes neste antipsicótico, além da sialorreia, efeito adverso frequente e protagonista no abandono da terapia. O principal fator que limita a utilização da clozapina é a agranulocitose, a qual sua incidência em pacientes em uso do ASG já foi estimada em 0,8%, porém, após a definição de diretrizes de monitoramento hematológico a incidência vem diminuindo. Antes do início da terapia é preconizado que além dos parâmetros clínicos, seja

realizado o hemograma com diferencial de leucócitos e contagem de plaquetas. Ao iniciar o tratamento o paciente deve ser monitorado com hemogramas semanais nas primeiras dezoito semanas de tratamento e, após esse período, o monitoramento se torna mensal (ALVIR, 1993; HALES *et al.*, 2012; MINAS GERAIS, 2013).

Outra perspectiva do tratamento na excessiva ativação dos receptores dopaminérgicos D2 é a introdução de agonistas parciais competitivos desses receptores. Esses antipsicóticos, reconhecidos por alguns autores como antipsicóticos de terceira geração, possuem capacidade de ativação inferior comparado ao promotor endógeno, sendo assim, acredita-se que esses agonistas possuem atividade antagonista funcional sob condições hiperdopaminérgicas, e propriedades agonistas funcionais sob condições hipodopaminérgicas. Haja vista que esses medicamentos restauram o desequilíbrio cortical/subcortical da dopamina na esquizofrenia, agem na excessiva estimulação D2 mesolímbica e na deficiente estimulação mesocortical consequentemente, impedem o surgimento de SEP e hiperprolactemia, já que são efeitos adversos associados à alta taxa de ocupação dos receptores dopaminérgicos (TAMMINGA, 2002; DE OLIVEIRA *et al.*, 2009; MAILMAN & MURTHY, 2010).

Uma ampla variedade de medicamentos coadjuvantes é associada aos antipsicóticos para aumentar a eficácia do tratamento ou tratar sintomas frequentemente observados. Os agentes anticolinérgicos, como o biperideno, podem ser utilizados como auxílio na ocorrência de SEP, principalmente quando a terapia psicótica é com APG e, eventualmente com ASG (em especial a risperidona em altas doses). Agentes antidepressivos são úteis no tratamento da depressão e sintomas de ansiedade que persistem após a redução de sintomas positivos. Adição de estabilizadores de humor, principalmente para sintomas negativos ou de outro antipsicótico para a potencialização do tratamento é comum, apesar de evidências atuais não sustentarem a intervenção com o lítio. Sugere-se que até metade dos pacientes hospitalizados e um quarto dos pacientes ambulatoriais administram dois antipsicóticos no tratamento prolongado. Entretanto, não há evidências que sustentam tal combinação (LEUCHT *et al.*, 2004; STAHL, 2011; TAPP *et al.*, 2001; TANDON *et al.*, 2010; HALES *et al.*, 2012, APA, 2005; CORRELL *et al.*, 2013; BRUIJNZEEL *et al.*, 2014).

Visto que a esquizofrenia é um transtorno que afeta o indivíduo de uma forma global, tanto na esfera funcional quanto na psicológica, os tratamentos psicossociais são um elemento fundamental na busca integral da qualidade de vida do paciente e de seus familiares. Os objetivos gerais desse tipo de abordagem é minimizar o estresse e a vulnerabilidade, aumentar

as capacidades adaptativas do paciente e resgatar suas funcionalidades no escopo social. Como alternativa para este tipo de abordagem e baseada em evidências substanciais encontra-se o Programa para Tratamento Assertivo na Comunidade (PACT) - com foco no auxílio de tarefas cotidianas e recolocação no trabalho; intervenções familiares, Terapia cognitivo-comportamental (TCC) que a partir do estabelecimento da aliança terapêutica, observou-se diminuição dos dias de internação, melhor adesão ao tratamento e sintomas reduzidos; treinamento de habilidades sociais; e programa de intervenção precoce para retardar ou prevenir recaídas (APA, 2005; *HALES ET AL.*, 2012; *VALENCIA et al.*, 2013; *ZHANG et al.*, 2014).

Como alternativa para a potencialização da farmacoterapia também é utilizado um terceiro grupo de modalidade terapêutica, conhecido como “neuromodulação” ou “técnicas de estimulação cerebral” ou até mesmo como “tratamento somático não farmacológico”. Introduzida desde 1938, a Eletroconvulsoterapia (ECT) é a primeira técnica dessa modalidade, que envolve, sob anestesia, indução convulsiva tônico-clônica através da administração de uma frequência variável de estímulos elétrico para o cérebro por meio de fixação de eletrodos no couro cabeludo do paciente. Algumas evidências de uso de ECT combinada à farmacoterapia demonstraram aumento de eficácia a pacientes não responsivos aos antipsicóticos e aceleração da resposta, principalmente em quadros depressivos. A técnica não possui contra indicação absoluta, mediante avaliação prévia dos parâmetros vitais, sinais cardiovasculares e saturação de oxigênio do paciente. Contrapondo à baixa incidência de complicações à ECT, observam-se variáveis alterações cognitivas no paciente após o procedimento, incluindo confusão mental, amnésia anterógrada e retrógrada, disfunções estas que são recuperadas em até seis meses após o término do tratamento (*THARYAN & ADAMS*, 2005; *PAINULY & CHAKRABARTI*, 2006; *COENTRE et al.*, 2009; *RABHERU*, 2012; *HALES et al.*, 2012).

A Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva (EMTr) é outra alternativa dentre os tratamentos somáticos, porém, diferente da ECT, não é necessária a indução de convulsões no paciente. A técnica se baseia na estimulação objetiva de neurônios corticais por meio da criação de uma corrente elétrica, utilizando um campo magnético breve e de alta intensidade. É um procedimento ainda não aprovado para o incremento do tratamento da esquizofrenia devido às inconsistências dos ensaios clínicos. Porém muito estudada, a EMTr têm sido associada à melhora clínica dos sintomas negativos e alucinações auditivas persistentes na

doença, demonstrando importante foco de novos estudos (FALKAI *et al.*, 2006; ALEMAN *et al.*, 2007; BLUMBERGER *et al.*, 2010; DLABAC-DE LANGE *et al.*, 2010).

O objetivo final do tratamento consiste em minimizar os sintomas e os prejuízos envolvidos na esquizofrenia e permitir que os pacientes tenham qualidade de vida substancial, o que nem sempre é alcançado mesmo com os melhores tratamentos hoje disponíveis. A constante busca por um melhor entendimento da etiologia e os mecanismos envolvidos na fisiopatologia da doença é determinante para novas propostas de terapia. Ao encontro disso, novos antagonistas ligados à serotonina e à dopamina, inibidores da COMT de ação central e agentes envolvidos em mecanismos ligados à noradrenalina, à acetilcolina e a peptídeos estão sendo desenvolvidos. Ademais, as pesquisas neste sentido convergem para o sinergismo terapêutico, devido tamanha complexidade da doença (STAHL, 2011; SHIMIZU *et al.*, 2013; MILLAN *et al.*, 2014; JAYAWICKRAMA *et al.*, 2015).

2.6 Epidemiologia

A esquizofrenia afeta mais de 21 milhões de pessoas em todo mundo. Dados de estudos epidemiológicos como descritos por JABLENSKY (2000), demonstravam semelhantes incidências e prevalências da doença em todas as populações e gênero, afirmações hoje contestadas e com grandes variações entre os estudos. Não só isso, mas alguns princípios da epidemiologia básica da esquizofrenia têm sido questionados, já que muitas vezes alguns dados discrepantes são transmitidos por anos e acabam distanciando da realidade. Tais dificuldades são encontradas devido à definição e confiabilidade do diagnóstico por critérios convencionais, a variabilidade dos cursos da doença e a heterogeneidade das populações dos estudos (HAFNER & HEIDEN, 1997; MCGRATH, 2004; MESSIAS *et al.*, 2007, WHO, 2015).

Durante muito tempo a literatura descreveu que a prevalência da esquizofrenia na população geral era de 1%. Entretanto, dados de prevalência da doença em estudos recentes têm variado consideravelmente. Isso se deve ao estreitamento dos critérios de diagnóstico e dificuldade no nível de busca e apuração dos casos. Prova disso, inquéritos de entrevistas com pacientes que sofram de doença mental tendem a gerar falsos negativos, diminuindo a taxa de prevalência e, em contrapartida, levantamento baseado em registros médicos descrevem valores maiores (MCGRATH, 2007).

De acordo com Perala e colaboradores (2007), a prevalência de doenças psicóticas na população geral é de 3,48%, enquanto que especificamente para a esquizofrenia, a prevalência

da doença ao longo da vida (original do inglês *Lifetime Prevalence* - LTP) é de 0,87%. De acordo com a Associação Americana de Psiquiatria, a LTP da doença varia de 0,3%-0,7%, dados corroborados por Saha e colaboradores (2005) os quais encontraram 4,0 casos por mil pessoas (0,4%). Ainda, em países mais desenvolvidos a doença apresenta maior prevalência, 3,3 por mil, quando comparados a países em desenvolvimento, 2,6 por mil. Contudo, os mesmo autores, não observaram nenhuma diferença significativa 1) entre homens e mulheres; 2) entre os locais urbanos, rurais e mistos; ou 3) entre épocas, resultados contestados por outros autores (MCGRATH *et al.*, 2008).

Há estudos que encontraram prevalência de 0,12% a 1,6% e, em estudos mais antigos, 3%. (KESSLER *et al.*,2005; VAN OS *et al.*,2001; KENDLER *et al.*,1996; BLAND *et al.*, 1988; WITTCHEN *et al.*, 1992; CANINO *et al.*, 1987; MARI & LEITÃO, 2000; LEHTINEN *et al.*, 1990; DSM-5, 2013; MCGRATH *et al.*,2008). No Brasil, Andrade e colaboradores (2002) estimaram a prevalência de 1,9% para as conhecidas psicoses não afetivas, o que teoricamente pode representar a prevalência da esquizofrenia no país, gerando uma estimativa de 1.750.000 pessoas portadoras da doença (ELKIS, *et al.*, 2011). Contudo, Leitão (2006), destacou que a prevalência para a esquizofrenia no estado de São Paulo no ano de 1998 foi de 0,7%.

Frente ao desafio de traçar o perfil epidemiológico da doença, a estimativa da incidência é alvo de muitos estudos. Estudo global indicou que a variação da incidência da esquizofrenia era de 16 a 40 novos casos por 100.000 pessoas por ano, usando critérios da DSM-5 e de 7 a 14/100.000/ano usando critério de diagnóstico mais estreitos. Entretanto uma revisão recente descreveu a incidência da esquizofrenia em torno de 20/100.000/ano (TANDON *et al.*, 2008; MESSIAS *et al.*, 2007).

Uma metanálise robusta envolvendo 55 trabalhos e 33 países, mostrou que ao contrário do que se pensava, a incidência da esquizofrenia varia entre países, uma variação de 7,7 a 43 por 100.000 ao ano, ou seja mais de 5 vezes entre um país e outro, sendo que sua mediana ficou em torno de 15,2 por 100.000 pessoas ao ano. A metanálise e outras revisões sistemáticas também identificaram variações na incidência entre homens e mulheres, e curiosamente a associação da urbanicidade e migração com um maior risco de desenvolver a esquizofrenia (ALEMAN *et al.*,2003; MCGRATH, 2004; PALMER *et al.*, 2005; MCGRATH, 2007; MCGRATH e al., 2008; TANDON *et al.*, 2008).

Estudos epidemiológicos encontraram expectativa de vida 20% menor na doença. Pessoas que iniciaram a doença possuem de duas a três vezes maior risco de morte por todas as causas. Esse significativo excesso de mortalidade entre os pacientes com esquizofrenia é em decorrência tanto de causas naturais quanto de não-naturais em todo o mundo. As causas naturais estão muito associadas a hábitos de vida e efeitos colaterais dos medicamentos, e as não-naturais deve-se principalmente ao suicídio, que é causa de um terço da mortalidade excessiva entre indivíduos com esquizofrenia, e incide cerca de doze vezes mais do que na população geral (SAHA *et al.*, 2005; MCGRATH, 2008; MAGADOURO *et al.*, 2009).

2.7 Hospitais Psiquiátricos e a Reforma Psiquiátrica

Antes de manicômios e hospícios se tornarem locais de tratamento de pacientes com doenças mentais, porões de hospitais gerais, como nas Santas Casas, os recolhiam junto a mendigos e vagabundos, que segundo, Foulcault (1997), eram verdadeiros arcabouços dos indivíduos “estragados” da sociedade. A partir do século XVIII, a loucura foi reconhecida como doença mental e demandou um local próprio para seu tratamento, surgindo então os hospícios como instrumento fundamental na intervenção psiquiátrica (MACHADO *et al.*, 1978).

Em Minas Gerais, no século XIX e no início do século XX, com os pavilhões de observações das Santas Casas de São João del-Rei e Diamantina lotados e a recusa do Hospício Nacional dos Alienados do estado do Rio de Janeiro em admitir novos pacientes, criou-se a “Assistência aos Alienados no Estado de Minas Gerais”. Como fruto disso, em 1903, inaugurou-se o primeiro hospital público do estado, o Centro Hospitalar Psiquiátrico de Barbacena (CHPB). No mesmo ano, o presidente do país sancionou a primeira legislação brasileira destinada a reorganizar a assistência aos alienados (BRASIL, 1903), a qual decorria em seus primeiros artigos que “o individuo que, por moléstia mental, congênita ou adquirida, comprometer a ordem pública ou a segurança das pessoas, será recolhido a um estabelecimento de alienados” (CASTRO *et al.*, 2009; GOULART & DURÃES *et al.*, 2010; BRASIL, 2015;).

O CHPB se transformou em Hospital-colônia, onde o trabalho e a exclusão social era o norteador do tratamento, mas tão logo já enfrentava a superlotação dado que sua capacidade inicial de duzentos leitos acomodava mais de cinco mil pacientes. Diante da alta demanda, em 1922, o Instituto de Neuro-Psiquiatria foi inaugurado, respaldado pelo “Regulamento para a Assistência à Alienados de Minas Gerais” de 31 de agosto de 1922, que designou o Instituto como hospital central e instituição de ensino e pesquisa da psiquiatria e neurologia,

importante divisor da psiquiatria mineira. O qual mais tarde, foi reinaugurado como Instituto Raul Soares (IRS), numa perspectiva de reestruturação da assistência hospitalar como resposta para todos os males. Contudo, já sob influência freudiana, o hospital propunha criar um espaço agradável de lazer e recreação que, porém, se tornou uma extensão de cadeias para a contenção de infratores. E, mesmo numa tentativa frustrada do então diretor geral Lopes Rodrigues em 1929 e 1930 aplicar intervenções reformistas, o IRS foi referenciado até o final dos anos 1970 como exemplo de maus tratos e degradação humana (GOULART & DURÃES, 2010).

Após a década de 1950, no contexto da expansão em pesquisas com psicofármacos e consequente impacto na redução do tempo de internação dos asilados, em 1962, o Hospital Galba Veloso (HGV) foi inaugurado. Como parte da proposta inovadora na estruturação da saúde mental do estado de Minas Gerais, incluiu-se a terapia ocupacional como recurso para potencializar o tratamento dos pacientes. Paralelo a isto, o Instituto Nacional de Assistência Médica da Previdência Social (INAMPS) realizava convênios com hospitais psiquiátricos particulares pequenos e de médio porte. Com isso, no início da década de 1980, grande parte dos 80.000 leitos da iniciativa privada eram custeados pelo INAMPS, situação que colaborou com o déficit da previdência e com o aumento da população manicomial no país (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PSIQUIATRIA, 2006; SANTOS, 2012).

Por mais de um século, não só o Brasil como o resto do mundo focou suas políticas públicas em um modelo hospitalocêntrico, sem alternativas terapêuticas, propiciando a exclusão do paciente portador de doença mental do convívio da sociedade (BRASIL, 2011a; BRITTO, 2004). Entretanto, ao fim da Segunda Guerra Mundial ocorrido na Europa, houve as primeiras contestações ao então modelo manicomial que a assistência mental prestava, num contexto em que os direitos humanos eram reafirmados com a Declaração Universal de Direitos Humanos (1948). A partir daí, vários movimentos de reforma psiquiátrica ocorreram em todo o mundo, porém o mais radical e pragmático se deu início na Itália por volta de 1961, por Franco Basaglia. O então diretor do manicômio de Gorizia que considerava o hospital psiquiátrico totalmente ineficaz do ponto de vista clínico concentrou seus esforços para devolver o paciente institucionalizado à sociedade (GAMA, 2012; CASTRO *et al.*, 2013).

Entretanto, só no final da década de 1970, contemporâneo ao movimento sanitário, nasceu um movimento social pelos direitos de trabalhadores da saúde mental por melhores condições de

trabalho e para uma nova lógica de assistência, o qual evoluiu para a Reforma Psiquiátrica brasileira, que inspirada principalmente no modelo italiano e marcada por impasses, tensões e conflitos, trouxe a proposta da desinstitucionalização psiquiátrica para o país, com destaque para o surgimento do Centro de Atenção Psicossocial (CAPS) e dos Núcleos de Atenção Psicossocial (NAPS) no estado de São Paulo (BRASIL, 2005a; CASTRO *et al.*, 2013). Desde então, ocorre uma reestruturação da assistência hospitalar da saúde mental, que objetiva a redução gradual, pactuada e programada dos leitos psiquiátricos combinada à expansão progressiva de uma rede de atenção aberta e integrada, ações de saúde mental na atenção básica e programas de inclusão social pelo trabalho (BRITTO, 2004; AMARANTE, 2003a; BRASIL, 2005a).

A partir de 1989, com o Projeto de Lei que propôs regulamentar os direitos da pessoa com transtornos mentais e extinguir progressivamente os manicômios no país somado aos princípios doutrinários do Sistema Único de Saúde (SUS), iniciou-se a discussão da reforma psiquiátrica no âmbito legal e normativo no Brasil. A qual resultou na implantação e liberação de recurso para os primeiros CAPS, para os Serviços Residenciais Terapêuticos e incentivos para o programa de desospitalização (BRASIL, 2005a; CASTRO *et al.*, 2013).

Em 2001, ao encontro da Política Nacional de Saúde Mental (PNSM), a Lei Federal 10.216/2001 conhecida como Lei da Reforma Psiquiátrica, foi sancionada, a qual “dispõe sobre a proteção e os direitos das pessoas portadoras de transtornos mentais e redireciona o modelo assistencial em saúde mental.” A legislação assegura a indiscriminação do indivíduo com transtorno mental, bem como seus direitos como cidadão e a garantia de tratamento humanizado, priorizando a criação de recursos extra-hospitalares (BRASIL, 2001; GUIMARÃES *et al.*, 2001).

A PNSM possui como diretriz norteadora a reestruturação da assistência hospitalar psiquiátrica, a qual inclui avaliação da qualidade da assistência e redução gradual dos leitos de hospitais de grande porte até atingirem, idealmente, 160 leitos. Como exemplo disso, no período de 2006 a 2010, foram reduzidos 6.832 leitos em hospitais psiquiátricos em todo Brasil. Atualmente, 29.331 leitos são destinados à pacientes da rede pública no país, o estado de Minas Gerais, por sua vez, oferece 1.665 deles. Ademais, essa diminuição de leitos e melhoramento de serviço prestado recebe incentivo financeiro através do aumento na remuneração paga pelo SUS pelas diárias destes hospitais, critério motivador para os gestores

frente às novas propostas da legislação em vigor (BRASIL, 2005a; BRASIL, 2011a; DATASUS, 2015).

Apesar da Lei da Reforma Psiquiátrica definir um novo caminho para a assistência ao paciente com doença mental com diferentes alternativas de acolhimento, o texto mantém a existência do hospital psiquiátrico. Portanto, a lei ressalva que a internação é indicada somente quando os recursos extra-hospitalares se mostrarem insuficientes, além de que a assistência deve garantir o tratamento integral e por fim, veda internações em instituições com características asilares. Sendo assim, a internação psiquiátrica continua sendo uma alternativa para muitos pacientes, principalmente aqueles com potencial ameaça de dano a si mesmo e a terceiros. O tratamento hospitalar tem a vantagem de fornecer um ambiente seguro, supervisionado e estruturado, garantindo a adesão ao tratamento, o monitoramento da terapia e dos sintomas para melhor manejo do paciente (DALGALARRONDO *et al.*, 2003; BRASIL, 2001; HALES *et al.*, 2012; APA, 2005).

Os efeitos da assistência hospitalar e o tempo em que o paciente permanece institucionalizado são indicadores de grande relevância para a construção das políticas de saúde mental. Numa avaliação do sistema de saúde mental do Brasil pela Organização Mundial de Saúde (WHO-AIMS, 2007) foi revelado que a maioria das internações psiquiátricas são alocadas em dois grandes grupos: 43% são classificadas como esquizofrenia, transtornos esquizotípicos e transtornos delirante e 31% como transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de substância psicoativa. Já quanto ao tempo de internação, a taxa de permanência hospitalar psiquiátrica foi de 65,29 dias por ano, onde 39% dos pacientes permaneceram menos de um ano, 19% de um a quatro anos, 20% de cinco a dez anos e 21% mais de dez anos. Entretanto, um estudo americano demonstrou que entre os pacientes com doença mental grave, o tempo médio de internação diminuiu de 12,8 para 9,7 dias entre 1995 e 2002, porém o número de internações aumentou 34,7% (WATANABE-GALLOWAY & ZHANG, 2007).

De acordo com os registros, pouco mais de um terço dos pacientes internados em hospitais psiquiátricos são caracterizados como pacientes de longa permanência ou moradores, principalmente se tratando de doenças mentais graves, como a esquizofrenia, situação inerente da doença e das comorbidades que podem prolongar a estadia do paciente. Há evidências de que quanto menos o paciente tiver institucionalizado maior será a demanda por um serviço acolhedor e acessível extra hospitalar, com destaque para o apoio da família e da comunidade e conseqüentemente, menores taxas de readmissões hospitalares serão observadas. Contudo,

há ainda alguns questionamentos se as internações psiquiátricas de curta duração são indiscutivelmente vantajosas, visto que, por um lado o paciente não fica institucionalizado, porém, arrisca-se comprometer a abordagem de todos os sintomas em tempo hábil (BABALOLA e al., 2014; BRITTO, 2004; LEE *et al.*, 2012; APA, 2005).

2.8 Financiamento e Custos Aplicados à Assistência Hospitalar

Preconizada pela Constituição Federal como direito do cidadão e dever do Estado, o setor saúde tem sua importância apresentada pelos vultosos gastos e atendimentos. Os recursos consumidos no setor são equivalentes a cerca de 8,4% do Produto Interno Bruto (PIB) do país, considerando somente os dispêndios federais. Por sua vez, a participação privada corresponde a 4,91% do PIB. Para Okazaki & Escrivão Jr.(2007), os sucessivos aumentos nos gastos da saúde que preocupam governo, empresas contratantes da assistência à saúde, operadoras de planos de saúde e beneficiários são geralmente explicados com avanços tecnológicos ligados aos materiais médicos e medicamentos e com o envelhecimento da população. No entanto, podem também ser reflexos de importantes ineficiências da gestão hospitalar (BRASIL, 2011a).

A assistência hospitalar destaca-se em todos os níveis de gastos da assistência à saúde, e o hospital, por sua vez, continua sendo o foco de uma economia da saúde em constante evolução. O alarmante aumento do custo dos hospitais tem motivado novas regulamentações e outras iniciativas políticas. Os custos hospitalares representam 31,4 % das despesas norte-americana com saúde e vêm crescendo em taxas anuais de 10,1% desde 1960, impulsionados pelo custo das diárias, custo total por internação e o deslocamento para serviços ambulatoriais elevando os custos fixos dos hospitais (FOLLAND *et al.*, 2008).

Em Minas Gerais, a Fhemig está diretamente vinculada à Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais – SES/MG, prestando atendimento exclusivo ao SUS. O financiamento dos hospitais da rede é realizado através do repasse financeiro do SUS pelo mecanismo de remuneração *Ex post* (pós-pagamento), ou seja, o pagamento ocorre após a realização do serviço. Os hospitais consomem cerca de 2/3 do gasto total no setor da saúde, sendo aproximadamente 70% do gasto hospitalar financiado com recursos públicos, via SUS. O gasto com internações em 2009 representou cerca de R\$ 7,6 bilhões (ANDREAZZI, 2003).

Na saúde mental, a proporção de gastos federais com internações psiquiátricas versus cuidados extra hospitalares vem se invertendo após a aplicação das políticas reformistas. A reorientação do financiamento foi observada a partir do ano de 2006, em que pela primeira vez, os gastos hospitalares representaram a menor proporção de recursos destinados à saúde mental, 44,08%, comparados aos extra hospitalares, 55,92%. Atualmente essa proporção tende a distanciar, visto que desde a implementação das diretrizes da PNSM, o investimento hospitalar decresceu cerca de 40%. Na Fhemig, o tratamento hospitalar psiquiátrico por dia, representou uma dos maiores faturamentos entre todos os procedimentos hospitalares de toda a rede, visto que para o ano de 2011, foram R\$ 4.062.050,82, ou seja, 2,96% de todo o seu faturamento anual (GONÇALVES *et al.*, 2012; ALEMÃO, 2012).

A organização hospitalar é considerada uma das mais complexas, pois concentra uma equipe multidisciplinar que presta assistência curativa, preventiva e reabilitativa nos mais variados graus. Ademais, dentro de uma só instituição encontram-se várias outras, como hotelaria, manutenção, lavanderia, laboratórios de análises clínicas, entre outras, ilustrando a complexidade da sua gestão, principalmente no que tange o controle de recursos. Desde 2008, as informações de custos da rede Fhemig são agregadas e gerenciadas pelo Sistema Integrado de Gestão Hospitalar-Custos (SIGH-custos), que por sua vez, inclui informações de cadastros básicos, parametrizações entre os itens de custos e os Centros de Custos, cálculo de rateio e emissão de relatórios (GONÇALVES, 2009; ALEMÃO, 2012; BRASIL, 2013b).

Segundo Martins (2003), custos “são todos os gastos relativos a bens ou serviços utilizados na produção de outros bens ou serviços”. Especialmente no setor público, o conhecimento de custos é fundamental para atingir uma alocação eficiente de recursos. Alonso (1999) acredita que o “desconhecimento do custo é o maior indicador de ineficiência no provimento dos serviços públicos”. Considerando que o objetivo do setor público é a busca da melhor utilização de recursos junto à complexidade da assistência hospitalar, a redução de custos passa a ser o principal motivo da gestão hospitalar (BRASIL, 2013b).

Os custos podem ser classificados de acordo com a relação que possui com o volume de produtos ou bens fabricados, são eles: custos fixos e custos variáveis. Os custos fixos são aqueles cujo valor não se altera quando o volume produzido é modificado, como aluguel, iluminação, segurança, seguros, etc. Os custos variáveis por sua vez, mantêm a relação direta com o volume de bens ou serviços produzidos, como matérias-primas, mão de obra direta, materiais diretos, entre outros (JUNIOR & LODGE JÚNIOR, 2006).

A aplicabilidade dos custos é outra alternativa para sua classificação. Custos diretos são aqueles diretamente incluídos no cálculo dos produtos. Como característica são facilmente identificáveis de acordo com a produção do bem ou serviço. Exemplo disso seriam os medicamentos consumidos e o tempo dos profissionais envolvidos. Já os custos indiretos, por não serem perfeitamente identificados nos produtos ou serviços, não podem ser apropriados de forma direta, neste caso necessitam de aproximações, ou seja, um critério de rateio para serem atribuídos aos produtos ou bens produzidos. Um exemplo de custos indiretos é a iluminação utilizada nos blocos de internação (MARTINS, 2003; LEONE, 2000; CAMARGOS E GONÇALVES, 2005).

Na perspectiva da economia da saúde, os custos são classificados como diretos médicos e não-médicos, indiretos e intangíveis. Os custos diretos são aqueles relacionados aos serviços de saúde. Os custos diretos médicos contemplam produtos e serviços desenvolvidos para prevenir, detectar e/ou tratar uma doença, por exemplo, os honorários profissionais e os medicamentos. Já os custos diretos não médicos são decorrentes da doença, mas não envolvem os serviços médicos, como custo de alimentação, transporte até o serviço, residência temporária, entre outros. Os custos indiretos estão relacionados à perda da capacidade produtiva do indivíduo frente à morbidade. São representados pelos dias de trabalhos perdido, afastamento da atividade laboral e até mesmo o tempo perdido até o local de tratamento. E não menos importante, os custos intangíveis, que são de difícil estimação monetária, como a dor, a tristeza, a diminuição da qualidade de vida do paciente, entre outros (SECOLI *et al.*, 2005).

Parte da contabilidade de custos, os métodos de custeio definem como devem ser feito o custeio do produto. Os sistemas de custeio mais utilizados em hospitais segundo La Forgia e Coutollenc (2009) são: a) o custeio por absorção, que aloca todos os custos e gastos aos centros de custos finais e é usado pela maioria dos hospitais; b) o custeio direto, que leva em conta apenas os custos diretos da produção, usado, normalmente, de forma pontual; c) o custeio por atividades (Custeio ABC), que requer grande quantidade de informações, sendo usado por poucos hospitais, para propósitos diferentes.

O método de custeio por absorção atende aos princípios contábeis determinados pela lei 6.404/76 que, mesmo com as alterações feitas pela lei 11.638/07 adequando as demonstrações contábeis em território nacional às Normas Internacionais de Contabilidade, manteve-se como a forma de custeio aceito pela legislação vigente. Goncalves & Alemão (2012) reconheceram

a importância da aplicação do custeio por absorção no setor público, no que tange a gestão hospitalar. No setor saúde, as informações de custos, conforme Gonçalves e colaboradores. (2012), devem “objetivar não somente a determinação dos preços dos serviços, mas também uma análise interna que permita um conhecimento dos resultados da gestão e melhoria no funcionamento da organização”.

2.9 Custos em Esquizofrenia

A esquizofrenia possui consequências econômicas significativas no setor da saúde, com elevado custo associado ao seu tratamento, que surgem de diferentes maneiras. Alguns custos diretos da esquizofrenia aparecem tanto como custos para a sociedade quanto para o setor público. Andrew e colaboradores (2012) identificaram oito principais fatores associados com o custo da esquizofrenia: tempo de internação; interrompidas/perda de emprego; interrupção na educação; perda de moradia, problemas de saúde física; abuso de substâncias; encarceramento; e o impacto sobre a família.

Em 2002, em um importante estudo, os Estados Unidos estimaram em US\$ 62.700 milhões de dólares o custo do tratamento da esquizofrenia, dos quais US\$ 22,7 bilhões foram custos diretos; US\$ 7,6 bilhões, custos diretos não-médicos e US\$ 32,4 bilhões em custos indiretos. Na Inglaterra, o custo total para o tratamento da esquizofrenia foi estimado em £11.8 bilhões por ano, dentre os quais, £7.2 bilhões foram destinados ao setor público. Uma revisão informou que os custos diretos de cuidados de saúde para o tratamento da doença representam entre 1,4% e 3,0% do total nacional do gasto em saúde (KNAPP *et al.*, 2004; WU *et al.*, 2005).

No Brasil, Leitão e colaboradores (2006) realizaram uma avaliação do ano de 1998 quanto ao custo direto médico hospitalar da esquizofrenia em serviços públicos de saúde do estado de São Paulo. Os resultados indicaram uma carga total do custo direto com esquizofrenia de US \$191 milhões, que representavam 2,2% do gasto total em saúde do estado de São Paulo. Cerca de 80,0% do custo estimado era para internações psiquiátricas e apenas 11,0% foi atribuído ao atendimento ambulatorial. O estudo ainda mostrou que 81,5% dos pacientes tinham o tratamento da doença cobertos pelo SUS, entretanto, a maior parcela deles, 71%, estava sob cuidados irregulares da doença.

Visto que os antipsicóticos são associados a importantes condições clínicas que acabam gerando baixa adesão ao tratamento e consequente alta taxa de readmissão hospitalar, essa classe é grande alvo de estudos de custo. No Brasil, Linder *et al* (2009) avaliaram o custo-utilidade no tratamento da esquizofrenia com antipsicóticos. Os autores concluíram que a olanzapina é o antipsicótico responsável pelo aumento de custos no tratamento da doença e o haloperidol, por sua vez, associado a um menor custo. Em contrapartida, O’Day (2013) demonstrou que a risperidona é o antipsicótico atípico menos oneroso (ASCHER-SVANUM, 2009; DOS REIS *et al.*, 2008; AHN, 2008; VELLIGAN *et al.*, 2006).

Entretanto, estudos de custo de hospitalização ainda são escassos, isso é observado devido à complexidade e heterogeneidade dos produtos a serem valorados, fontes não confiáveis de preços de insumos dos hospitais e dificuldade na mensuração de custo dos recursos humanos. Existem poucas estimativas destes custos voltados para internações de pacientes com esquizofrenia em países em desenvolvimento como o Brasil, o que se faz necessário prosseguir com estudos para subsidiar melhores escolhas de alternativas na otimização dos recursos e tomadas de decisões estratégicas e gerenciais.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Investigar os fatores associados ao tempo de internação hospitalar e estimar o custo médio da internação psiquiátrica de pacientes diagnosticados com esquizofrenia admitidos no período de 2010 a 2013, em hospitais psiquiátricos da Fhemig sob a perspectiva do SUS.

3.1.1 Objetivos Específicos

- I. Descrever o perfil sócio-demográfico, clínico e farmacoterapêutico dos pacientes internados no Hospital Galba Veloso (HGV), no Instituto Raul Soares (IRS) e no Centro Hospitalar Psiquiátrico de Barbacena (CHPB), no período de 2010 a 2013.
- II. Descrever o perfil das internações da população estudada.
- III. Investigar os fatores associados ao aumento do tempo de internação hospitalar.
- IV. Descrever o custo médio da internação por esquizofrenia.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Desenho e local do Estudo

Realizou-se uma coorte não concorrente em três hospitais especializados em saúde mental da rede de saúde pública de Minas Gerais: HGV, IRS e CHPB, no período de 2010 a 2013.

4.2 Participantes e Critérios de Inclusão e de Exclusão

Os seguintes critérios de inclusão foram considerados: i. Pacientes com idade igual ou acima de 18 anos; ii. Pacientes com diagnóstico de alta de esquizofrenia (CID 10: F20.0 a 20.9); iii. Permanência hospitalar igual ou superior a 24 horas; e iv. Registro inicial e final do tratamento medicamentoso utilizado pelo paciente no período da internação.

Critérios de exclusão: i. Ausência de prontuário no arquivo do hospital; ii. Diagnóstico psiquiátrico de alta diferente de esquizofrenia;

4.3 Coleta de Dados

A coleta de dados foi realizada por meio de formulário próprio (ANEXO A). As informações foram coletadas em prontuários médicos e no Sistema Integrado de Gestão Hospitalar-Custos (SIGH-Custos).

Os dados foram coletados por estagiários e servidores dos hospitais e coordenados localmente por um servidor. O período de coleta dos dados foi de abril de 2014 a maio de 2015.

Como estratégia para reduzir o erro sistemático foi elaborado um Procedimento Operacional Padrão, utilizado pelos envolvidos na coleta de dados (ANEXO B).

4.4 Variáveis

Foram abordados três grupos de variáveis: perfil sócio-demográfico, perfil clínico e perfil terapêutico.

Dentre as variáveis sócio-demográficas encontrava-se nome, data de nascimento, sexo, naturalidade, bairro e município de moradia, número da identidade ou Cadastro de Pessoas Físicas (CPF), Cadastro Nacional de Saúde (CNS), escolaridade, estado civil, nome da mãe e ocupação atual do paciente.

A variável referente à cidade de moradia foi categorizada em: moradia dentro ou fora da cidade de atendimento: dentro ou fora de Barbacena, quando a internação era no CHPB, e dentro ou fora da região metropolitana de Belo Horizonte, quando a internação era no HGV e IRS. As variáveis clínicas incluíram diagnóstico principal, tipo de internação, uso de drogas e comorbidades.

Já as variáveis terapêuticas foram o tempo de internação (dias), número de admissões hospitalares de cada paciente no período estudado e os medicamentos administrados constantes na primeira e última prescrição médica.

Considerou-se como variável resposta o tempo de internação do paciente, que foi calculado a partir da data de admissão e de alta do paciente a cada internação; e como variáveis explicativas as sócio-demográficas, clínicas e terapêuticas.

4.5 Análise Estatística

As variáveis contínuas foram descritas em suas medidas de tendência central (média e mediana) e dispersão (desvio padrão). As variáveis categóricas foram descritas em números absolutos e proporções. Os dados sobre os tipos de medicamentos e dose diária coletados foram aqueles descritos na data da alta. Os dados foram apresentados em tabelas.

Foram avaliados quais os fatores que levaram ao aumento de tempo de internação. Para melhor ajuste do modelo, a variável resposta (tempo de internação) foi convertida em logaritmo na base 10 (equação 1). O perfil terapêutico foi categorizado em um grupo de pacientes que administraram um antipsicótico típico, um atípico, dois atípicos ou dois típicos e outro grupo aqueles que adminstraram um típico e um atípico concomitantemente. As variáveis explicativas (variáveis sócio-demográficas e clínicas) foram relacionadas a partir de um modelo de análise de regressão linear simples e múltipla, considerando nível de significância de 95% e $p < 0,25$ e $p < 0,05$, respectivamente.

O tempo de internação foi calculado baseado nas datas de admissão e alta hospitalar e para o número de internações por paciente utilizou-se a média de vezes que os pacientes foram internados dentro do período estudado (equação 2):

$$y = 10^x \longleftrightarrow x = \log_{10}(y) \quad (\text{equação 1})$$

$$(\text{n}^\circ \text{ internações /paciente}) = \frac{\text{Total de admissões hospitalares devido à esquizofrenia no período do estudo}}{\text{Total de pacientes admitidos devido à esquizofrenia no período do estudo}} \quad (\text{equação 2})$$

Os softwares utilizados para as análises foram o SPSS® 21.0 e Minitab®.

4.6 Análise de Custo

Foi realizado o custeamento por Absorção para estimar o custo médio da internação dos pacientes nos hospitais psiquiátricos, método este adotado pela Fhemig. Foram utilizados os dados dos centros de custos do IRS, HGV e CHPB referente ao ano de 2014.

Os custos diretos e indiretos foram levantados de acordo com os centros de custos, (menores segmentos de atividade ou área de responsabilidade para os quais se acumulam os custos). Para isto, os centros de custos foram classificados em quatro grandes grupos de acordo com a especialidade e as atividades desenvolvidas:

- 1) Centro de Custos Produtivos: São os centros finalísticos, aqueles que atendem diretamente aos pacientes e que desenvolvem as principais atividades da instituição. Por serem finalísticos, não tiveram seus custos rateados, ou seja, repassados para outros centros de custos. Pelo contrário, arcaram com o custeio dos centros de custos auxiliares e administrativos.
- 2) Centro de Custos não-operacionais: não estão diretamente relacionados às atividades principais da unidade. Os custos destes centros de custos foram levantados, porém, também não rateados a outros centros de custos. Sendo assim, no cálculo de custo da internação não foram considerados.
- 3) Centro de Custos Auxiliares: São os centros de custos de apoio que produzem bens ou serviços que auxiliam na assistência ao paciente. Eles fornecem suporte aos centros produtivos e tiveram seus custos rateados ao centro de custo produtivo de internação.

- 4) Centros de custos administrativos: são os centros de custos relacionados com as atividades de natureza administrativa, dando suporte aos demais centros de custos. Sendo assim, seus custos foram rateados ao centro de custo produtivo de internação.

4.7 Representação dos dados

Os dados foram representados em tabelas. Sendo que o custo da internação psiquiátrica do paciente/dia no ano de 2014 foi representado pela média de custo mensal de todos os centros de custos de internações do HGV, IRS e CHPB.

Cálculo para o custo de internação psiquiátrica do paciente/dia (equação 3):

$$\text{Custo da internação por paciente/dia} = \frac{\text{Custos diretos + custos indiretos (rateada) + rateio interno + rateio externo (entre unidades)}}{\text{Quantidade de serviço prestado por mês}} \quad (\text{equação 3})$$

A partir do custo médio diário da internação psiquiátrica, realizou-se o cálculo do custo por admissão de pacientes com diagnóstico de esquizofrenia (equação 4):

$$\text{Custo por admissão} = \text{custo médio diário} \times \text{dias de internação} \quad (\text{equação 4})$$

4.8 Questões éticas

Atendendo a Resolução nº 466 de 2012 do Conselho Nacional de Saúde que trata de pesquisas em seres humanos, sob o nº 491.925 o projeto foi submetido à Gerência de Ensino e Pesquisa e ao Comitê de Ética em Pesquisa da Fhemig (ANEXO B e C).

A dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi concebida devido à dificuldade em acessar pacientes que já receberam alta e ao elevado número de prontuários a serem consultados.

5. RESULTADOS

5.1 Características da população estudada

Foram descritos os dados de 1.928 pacientes, dos quais 1.170 (60,7%) foram admitidos pelo Hospital Galba Veloso, 691 (35,8%) pelo Instituto Raul Soares e 67 (3,5%) pelo Centro Hospitalar Psiquiátrico de Barbacena. As características sócio-demográficas dos pacientes estão descritas na tabela 1. A média de idade foi de 36,48 anos (Desvio-padrão [DP] =11,585). A maioria dos pacientes era do sexo masculino (67,8%), solteiro ou não possuía companheiro estável (83,8%), cursou até o ensino fundamental (65,1%), não exercia atividade laborativa (67,7%) e pouco mais da metade (54,9%) morava dentro da cidade de atendimento hospitalar (Tabela 1).

TABELA 1. Perfil sóciodemográfico dos pacientes internados por esquizofrenia nos hospitais psiquiátricos da rede Fhemig, no período de 2010 a 2013.

Instituição/ característica	HGV N (%)		IRS N (%)		CHPB N (%)		Total
	Homem	Mulher	Homem	Mulher	Homem	Mulher	
Estado civil							
Sem	736 (89,4)	249 (75,7)	373 (88,4)	199 (74,0)	47 (90,4)	11 (73,3)	1.615 (83,8)
Com	87 (10,3)	70 (21,3)	30 (7,1)	62 (23,0)	2 (3,8)	2 (13,3)	253 (13,1)
companionheiro							
NI	18 (2,1)	10 (3,0)	19 (4,5)	8 (3,0)	3 (5,8)	2 (13,3)	60 (3,1)
Escolaridade							
analfabeto	35 (4,2)	22 (6,7)	14 (3,3)	12 (4,5)	0	0	83 (4,3)
1° incomp.	526 (62,5)	189 (57,4)	136 (32,2)	70 (26,0)	19 (36,5)	9 (60,0)	949 (49,2)
1° comp.	109 (13,0)	42 (12,8)	41 (9,7)	26 (9,7)	4 (7,7)	1 (6,7)	223 (11,6)
2° incomp.	51 (6,1)	18 (5,5)	21 (5,0)	10 (3,7)	1 (1,9)	1 (6,7)	102 (5,2)
2° comp.	85 (10,1)	41 (12,5)	46 (10,9)	37 (13,8)	3 (5,8)	0 (0,0)	212 (11,0)
superior	9 (1,1)	3 (0,9)	9 (2,1)	3 (1,1)	2 (3,8)	0 (0,0)	26 (1,3)
incomp.							
superior comp.	3 (0,4)	1 (0,3)	3 (0,7)	3 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	10 (0,5)
NI	23 (2,7)	13 (4,0)	152 (36,0)	108 (40,1)	23 (44,2)	4 (26,7)	323 (16,8)
Ocupação social							
não ocupado	625 (74,3)	292 (88,8)	223 (52,8)	138 (51,3)	19 (36,5)	8 (53,3)	1305 (67,7)
ocupado	166 (19,7)	29 (8,8)	73 (17,3)	35 (13,0)	16 (30,8)	2 (13,3)	321 (16,6)
NI	50 (5,9)	8 (2,4)	126 (29,9)	96 (35,7)	17 (32,7)	5 (33,3)	302 (15,7)
Local de moradia							
Fora da cidade	399 (47,4)	173 (52,6)	146 (34,6)	93 (34,6)	38 (73,1)	12 (80,0)	861 (44,7)
Dentro da cidade	441 (52,4)	156 (47,4)	273 (64,7)	172 (63,9)	13 (25,0)	3 (20,0)	1058 (54,9)
NI	1 (0,2)	0 (0,0)	3 (0,7)	4 (1,5)	1 (1,9)	0 (0,0)	9 (0,5)

Instituição/ característica	HGV N (%)		IRS N (%)		CHPB N (%)		Total
	Homem	Mulher	Homem	Mulher	Homem	Mulher	
TOTAL	841 (100,0%)	329 (100,0%)	422 (100,0%)	269 (100,0%)	52 (100,0%)	15 (100,0%)	1.928 (100,0)

Legenda: NI = dado não informado

Quanto às características clínicas, 1.161 (60,2%) pacientes tinham diagnóstico de esquizofrenia paranoide. O tempo médio de doença relatado pela família ou pelo paciente foi de 13,2 anos (DP=10,2). O tempo médio da doença entre as mulheres foi de 12,2 anos (DP=9,8) no HGV, 13,5 anos (DP=10,2), no IRS e 15,4 anos (DP=9,9) no CHPB. Entre os homens a média foi de 13,8 anos (DP=10,4) no HGV, 14,7 anos (DP=10,7) no IRS e 13,9 anos (DP=9,3) no CHPB.

O tempo de internação variou de 1 a 453 dias, com uma média de 30,3 dias (DP=37,5) e mediana de 20 dias (percentil 25 igual a 10 dias; percentil 75 igual a 37 dias). O tempo médio de permanência hospitalar entre as mulheres foi de 27,4 dias (DP=27,5) no HGV, 33,4 dias (DP=48,1) IRS e 32,9 dias (DP=30,9) no CHPB. Entre os homens, o tempo médio foi de 31,4 dias (DP=32,1) no HGV, 36,1 dias (DP=49,6) no IRS e 45,9 dias (DP=63,2) no CHPB.

A maioria dos pacientes (46,5%) reportou uso de drogas e 25,9% possuíam registro de comorbidade (Tabela 2). Dos 25,9% dos pacientes que assumiram possuir pelo menos uma comorbidade, 49,8% apresentavam hipertensão ou diabetes mellitus (DM) ou síndrome metabólica ou cardiopatias ou dislipidemia ou Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) ou transtorno do pânico ou Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC). O restante (50,2%) incluía outros transtornos mentais, doenças neurológicas e outras doenças (doenças infecciosas, autoimunes, digestivas, endócrinas, osteomuscular e respiratórias, etc.) (Tabela 2).

TABELA 2. Características clínicas dos pacientes internados por esquizofrenia nos hospitais psiquiátricos da rede FHEMIG, no período de 2010 a 2013.

Instituição/ característica	HGV N (%)		IRS N (%)		CHPB N (%)		Total
	Homem	Mulher	Homem	Mulher	Homem	Mulher	
Diagnóstico							
F20.0	535	198	258	123	39 (75,0)	8 (53,3)	1161
Esquizofrenia	(63,6)	(60,2)	(61,1)	(45,7)			(60,2)
Paranoide							
F20.1	29 (3,4)	17 (5,2)	23 (5,5)	27 (10,0)	4 (7,7)	1 (6,7)	101
Esquizofrenia							(5,2)
Hebefrênica							

Instituição/ característica	HGV N (%)		IRS N (%)		CHPB N (%)		Total
	Homem	Mulher	Homem	Mulher	Homem	Mulher	
F20.2 Esquizofrenia Catatônica	4 (0,4)	2 (0,6)	9 (2,1)	7 (2,6)	3 (5,8)	0	25 (1,3)
F20.3 Esquizofrenia Indiferenciada	15 (1,8)	7 (2,1)	5 (1,2)	4 (1,5)	1 (1,9)	2 (13,3)	34 (1,8)
F20.4 Depressão Pós esquizofrênica	1 (0,1)	0	0	0	0	0	1 (0,1)
F20.5 Esquizofrenia residual	76 (9,0)	46 (14,0)	10 (2,4)	10 (3,7)	1 (1,9)	2 (13,3)	145 (7,5)
F20.6 Esquizofrenia simples	2 (0,2)	0	2 (0,5)	3 (1,1)	0	1 (6,7)	8 (0,4)
F20.8 Outras esquizofrenias	6 (0,7)	2 (0,6)	4 (0,9)	3 (1,1)	1 (1,9)	0	16 (0,8)
F20.9 Esquizofrenia não especificada	173 (20,6)	57 (17,3)	111 (26,3)	92 (34,2)	3 (5,8)	1 (6,7)	437 (22,7)
Uso de drogas não	245 (29,1)	157 (47,7)	113 (26,8)	127 (47,2)	10 (19,2)	1 (6,7)	653 (33,9)
sim	450 (53,5)	82 (24,9)	255 (60,4)	83 (30,96)	20 (38,5)	7 (46,7)	897 (46,5)
NI	146 (17,4)	90 (27,4)	54 (12,8)	59 (21,9)	22 (42,3)	7 (46,7)	378 (19,6)
Comorbidade não	441 (52,4)	158 (48,0)	188 (44,5)	109 (40,5)	16 (30,8)	4 (26,7)	916 (47,5)
sim	166 (19,7)	94 (28,6)	126 (29,9)	97 (36,1)	10 (19,2)	7 (46,7)	500 (25,9)
NI	234 (27,8)	77 (23,4)	108 (25,6)	63 (23,4)	26 (50,0)	4 (26,7)	512 (26,6)
Número de internações/paciente uma	682 (81,1)	287 (87,2)	342 (81,0)	202 (75,1)	35 (67,3)	12 (80,0)	1560 (80,9)
duas	112 (13,3)	33 (10,0)	53 (12,6)	43 (16,0)	12 (23,1)	3 (20,0)	256 (13,3)
três	33 (3,9)	7 (2,1)	19 (4,5)	14 (5,2)	4 (7,7)	0	77 (4,0)
quatro	12 (1,4)	1 (0,3)	6 (1,4)	4 (1,5)	1 (1,9)	0	24 (1,2)
cinco ou mais	2 (0,2)	1 (0,3)	2 (0,4)	6 (2,2)	0	0	11 (0,6)
TOTAL	841 (100,0%)	329 (100,0%)	422 (100,0%)	269 (100,0%)	52 (100,0%)	15 (100,0%)	1.928 (100,0)

5.2 Padrão das admissões hospitalares

Foram detectadas 2.465 internações em pacientes portadores de esquizofrenia. O número médio de internações por paciente foi de 1,28 e a taxa de reinternação total de 28%. Sendo que, a taxa de reinternação do HGV foi de 24%, do IRS 34% e do CHPB 39%. $(537/1928 \times 100)$ Na maioria das internações o paciente foi admitido sob circunstância involuntária (66,5%), seguido da voluntária (28,5%). O perfil das internações está descrito na tabela 3.

5.3 Características Farmacoterapêuticas

Considerando-se a utilização dos medicamentos, em 96,4% das internações registrou-se uso de pelo menos um antipsicótico no registro da alta. Na maioria delas utilizou somente um antipsicótico típico (38%) ou combinação de mais de um típico (36,1%). Somente 10,7% das internações utilizaram antipsicótico atípico. Sendo que o mais utilizado foi a risperidona, presente em 225 das internações (9,1%), seguido da olanzapina, observada em 160 internações (6,5%) (tabela 3).

TABELA 3. Perfil das internações dos pacientes com esquizofrenia nos hospitais psiquiátricos da rede Fhemig, no período de 2010 a 2013.

Perfil das internações	HGV N (%)	IRS N (%)	CHPB N (%)	Total N (%)
Tipo da Internação				
Voluntária	309 (21,4)	392 (42,4)	1 (1,1)	702 (28,5)
involuntária	1.059 (73,2)	494 (53,4)	85 (91,4)	1.638 (66,5)
compulsória	15 (1,0)	22 (2,4)	2 (2,2)	39 (1,6)
não informado	64 (4,4)	17 (1,8)	5 (5,4)	86 (3,5)
Prescrição medicamentosa na alta hospitalar				
somente um típico	543 (37,5)	368 (39,8)	25 (26,9)	936 (38,0)
somente um atípico	160 (11,1)	111 (12)	16 (17,2)	287 (11,6)
2 ou mais típicos	587 (40,6)	266 (28,8)	38 (40,9)	891 (36,1)
2 ou mais atípicos	6 (0,4)	2 (0,2)	0	8 (0,3)
atípico + típico	114 (7,9)	132 (14,3)	10 (10,8)	256 (10,4)
nenhum antipsicótico	37 (2,6)	46 (5,0)	4 (4,3)	87 (3,6)
Tipo de medicamentos atípico utilizado na alta hospitalar				
Risperidona	112 (7,7)	97 (10,5)	16 (17,2)	225 (9,1)
Quetiapina	19 (1,3)	16 (1,7)	3 (3,2)	38 (1,5)
Ziprasidona	10 (0,7)	14 (1,5)	0	24 (1,0)
Olanzapina	92 (6,4)	65 (7,0)	3 (3,2)	160 (6,5)
Clozapina	41 (2,8)	51 (5,5)	4 (4,3)	96 (3,9)
dois ou mais atípicos	6 (0,4)	2 (0,2)	0	8 (0,3)
nenhum atípico	1167 (80,6)	680 (73,5)	67 (72,0)	1914 (77,6)
TOTAL	1.447 (100,0)	925(100,0)	93(100,0)	2.465(100,0)

Dos medicamentos coadjuvantes do tratamento da esquizofrenia, as classes terapêuticas mais comuns foram os benzodiazepínicos, utilizados em 65,1% das internações e os anticolinérgicos, que tiveram registro de uso em 62% das internações (tabela 4).

TABELA 4. Medicamentos coadjuvantes utilizados nas internações por esquizofrenia nos hospitais psiquiátricos da Rede Fhemig, no período de 2010 a 2013.

Grupo farmacológico (grupo químico) (n =2465)	n	%
Antiepilépticos (benzodiazepínicos)	1605	65,1
Barbitúricos	35	1,4
Antidepressivos	151	6,1
Antiepilépticos	656	26,6
Estabilizadores de humor	67	2,7
Anticolinérgicos	1529	62,0

5.4 Fatores associados ao tempo de permanência hospitalar

O tempo médio das internações variou de 1 a 453 dias, com uma média de $30,28 \pm 37,45$ dias e mediana de 20 dias (percentil 25=10 dias, percentil 75=37 dias). Sendo que, o tempo médio de internação observado no HGV foi de $21 \pm 27,84$ dias, enquanto que no IRS, de $33,1 \pm 47,12$ dias e no CHPB foi de $37,73 \pm 53,50$ dias.

Sexo, local de moradia, tipo de internação, perfil terapêutico e antipsicótico utilizado apresentaram associação estatisticamente significativa com o tempo de permanência hospitalar no modelo de regressão linear multivariada. Essas variáveis explicaram 21% da variação do tempo de internação dos pacientes.

Em comparação ao sexo, ser do sexo feminino aumentou em média 1,5 dias de internação. Em relação à residência, pacientes que residiam no município do hospital ou na região metropolitana tiveram tempo de permanência médio dois dias menor que pacientes que não residiam no entorno hospitalar. A internação involuntária aumenta em média dois dias no tempo de permanência hospitalar, enquanto que para a internação compulsória aumenta-se em média três dias de internação. Internações em que se usa simultaneamente um atípico e um típico aumenta em média um dia no tempo de permanência do paciente, e ainda, o uso de clozapina aumenta em média dois dias e meio o tempo de internação do paciente com esquizofrenia (tabela 5).

As variáveis que não tiveram associação estatisticamente significativa com o tempo de internação na regressão linear foram idade ($p=0,844$), estado civil, ocupação social, diagnóstico principal de alta e tempo de doença.

TABELA 5. Modelo final da regressão linear múltipla para a identificação dos fatores associados com o tempo de internação hospitalar.

Variáveis independentes	Coefficiente β	Valor P
Sexo		0,002
feminino	1,16	0,002
Localização		0,000
região metropolitana BH ou Barbacena	-1,65	0,000
Tipo de internação		0,000
involuntária	1,31	0,000
compulsória por motivo judicial	3,32	0,000
Perfil terapêutico		0,000
atípico e típico	1,54	0,000

5.5 Estimativa de Custo

A média de custo médico direto e indireto diário por paciente nos hospitais psiquiátricos da rede Fhemig foi de R\$ 386,57 (tabela 6).

TABELA 6. Total de custo anual e produção por internação nos hospitais psiquiátricos públicos do Estado de Minas Gerais (R\$/2014).

Hospital	Custo total (R\$)	Unidade de produção (internação-dia)	Média de custo (R\$/internação-dia)
Hospital Galba Veloso	13.851.136,96	34.509	401,38
Instituto Raul Soares	11.316.663,44	27.493	411,62
Centro Hospitalar Psiquiátrico de Barbacena	3.446.819,22	12.020	286,76
Total	28.614.619,62	74.022,00	386,57

Para o cálculo do custo de internação de pacientes com esquizofrenia, utilizou-se o tempo mínimo e máximo de internação de cada instituição. Sendo assim, o custo médio por internação psiquiátrica por paciente com diagnóstico de esquizofrenia variou de R\$ 386,57 (um dia de internação) a R\$ 175.116,21 (453 dias de internação), com uma média de R\$ 11.713,07 por internação devido à esquizofrenia.

6. DISCUSSÃO

O estudo foi realizado nos três hospitais psiquiátricos especializados que participam do complexo de saúde mental da rede pública do Estado de Minas Gerais. O Hospital Galba Veloso, localizado na cidade de Belo Horizonte/MG, possui 130 leitos operacionais agudos e uma média de 91,70% de taxa de ocupação mensal. O Instituto Raul Soares, também sediado em Belo Horizonte/MG, possui 108 leitos operacionais agudos e uma média de taxa de ocupação mensal de 84,64%. Já o Centro Hospitalar Psiquiátrico de Barbacena, o único hospital psiquiátrico da rede ainda com leitos crônicos, possui um total de 194 leitos, sendo 164 crônicos e 30 agudos, com uma média de 74,07% de taxa de ocupação mensal. Somente os pacientes admitidos nos leitos agudos que participaram do estudo, totalizado 1.928 pacientes e 2.465 internações (MINAS GERAIS, 2014).

Dentre a população estudada observou-se que a maioria era homens, solteiros, cursaram até o ensino fundamental e não exerciam atividade laboral. A proporção de pacientes internados por sexo foi de cinco homens para aproximadamente duas mulheres (5: 2,3). Alguns estudos corroboram com os achados do presente estudos, já que relataram maior frequência de internações por esquizofrenia do sexo masculino nos hospitais psiquiátricos. Kelly (2004) registrou 62,8% de homens em internações no Hospital Psiquiátrico de Dublin, na Irlanda, num período de quatro anos de estudo, já Ferreira (2007), num estudo em um hospital psiquiátrico brasileiro, observou 65,7%. Durbin (2014), investigando o risco de internação por esquizofrenia, demonstrou que o homem possui maior chance (OR= 1,42) de ser internado por esquizofrenia, comparado ao sexo feminino (OR= 1,00).

É importante enfatizar que quando há predominância de sintomas negativos e de desordem de maior duração, ou seja, piores desfechos, os homens são a maioria dos casos. Ao encontro disso, um estudo realizado na China demonstrou que os resultados da doença em longo prazo são piores entre os homens que em mulheres, no que tange à taxa de mortalidade, taxa de suicídio e falta de moradia. Diante disso, presume-se a necessidade de maiores cuidados médicos desse perfil de paciente os quais são alcançados com a internação, o que pode explicar essa diferença na frequência de admissões hospitalares entre os sexos (RAN *et al.*, 2015).

Observou-se maior frequência de esquizofrenia paranoide (60,2%) nos pacientes estudados, seguido da esquizofrenia residual (7,5%) e hebefrênica (5,2%). Ferreira (2007), em um estudo que avaliou a admissão de 4.501 pacientes diagnosticados com esquizofrenia em hospital psiquiátrico da cidade de Natal/RN, também reportou que a maioria deles foi do tipo paranoide (40%). Outro estudo conduzido também no estado do Rio Grande do Norte corroborou com os achados, sendo que 43,7% dos pacientes possuíam diagnóstico de esquizofrenia paranoide à admissão (MESSIAS, 2000). Esses resultados já eram esperados já que a esquizofrenia paranoide é a mais comum em muitas partes do mundo (WHO, 1993).

Vale ressaltar que o número aumentado de esquizofrenia não-especificada (22,6%) revela a falta de critérios clínicos no diagnóstico da doença, já que o CID-10 preconiza essa classificação. De acordo com seus critérios, o diagnóstico em tipos é definido pelo sintoma predominante no momento da avaliação do paciente, porém as novas orientações utilizadas para o diagnóstico da esquizofrenia preconizadas pelo DSM-5, mundialmente utilizado (mas ainda não adotado pelo Brasil), não prevê essa classificação da doença, como ocorria na versão anterior, DSM-IV. Segundo o manual, o diagnóstico de esquizofrenia por tipos não foi útil na clínica médica, já que os sintomas podem mudar de um tipo para outro ou ocorrer sobreposição deles. Sendo assim, alguns dos tipos são agora especificadores, ou seja, utilizados somente para ajudar a fornecer maior detalhe do diagnóstico (APA, 2014).

O presente estudo encontrou 25,9% de prevalência de pelo menos uma comorbidade. Estudo desenvolvido por Carney e colaboradores (2006) relataram que indivíduos com esquizofrenia foram mais propensos a ter uma ou mais condições clínicas do que indivíduos sem a doença, sendo que 71,4% possuíam pelo menos uma comorbidade, e ainda, frequentavam mais vezes instituições de cuidados gerais de saúde comparados aos controles. A baixa frequência de comorbidade observada na população estuda pode ser consequência do pobre preenchimento dos prontuários revisados quanto às características clínicas progressas dos pacientes, dos quais 26,6% não foram reportados. Schoepf (2012) observou que pacientes hospitalizados foram associados a um pior resultado da condição clínica devido à alta carga de comorbidades físicas e, ademais, um estudo americano que avaliou 950 admissões em um hospital psiquiátrico associou as comorbidades clínicas em pacientes portadores de doença mental com aumento de 10% a 25% dos sintomas psiquiátricos e, quando a internação foi consequência da comorbidade, o tempo de permanência hospitalar aumentou em média em 3,25 dias (LYKETSOS *et al.*, 2002).

Entre a população estudada, observou-se alta frequência de diabetes melitus (17,0% das comorbidades detectadas). De acordo com o Estudo Multicêntrico sobre a Prevalência de Diabetes no Brasil, 7,6% da população adulta do país tem esse problema de saúde, contudo, estudos apontam que a prevalência do DM é de duas a três vezes mais elevada na esquizofrenia do que na população geral, mesmo na ausência de antipsicótico (SADDICHA *et al.*, 2008). Schoepf (2012), em estudo realizado com pacientes com esquizofrenia no Reino Unido observou que DM é aumentada na esquizofrenia em comparação ao grupo controle (11,3% x 6,3%), com consequências significativas no incremento da taxa de mortalidade (RR=2,2). Esse fato pode estar relacionado às condições de vida instáveis do paciente no que tange aos cuidados com a saúde, conforme apontado por Saddichha e colaboradores. (2008) e Makikyro e colaboradores (1998).

Detectou-se elevada frequência de uso de drogas na população em estudo (57,90%). Destes, 13,4% tinha diagnóstico de transtornos mentais devido ao uso de substâncias psicoativas. Das substâncias utilizadas, o álcool aparece com maior frequência (54,5%), seguido do tabaco (51,6%) do *crack* (27,5%) e *cannabis* (22,3%). Carney (2006), em estudo realizado no estado americano de Iowa, em que foram analisados o perfil dos pacientes de todos os pedidos de atendimento de saúde ambulatorial e hospitalar, no período de 1996 a 2001, observou frequência de 27,20% dos pacientes com esquizofrenia em uso de drogas (nicotina, álcool e drogas ilícitas). Estudo realizado em um Centro de Atenção Psicossocial III, na cidade de Divinópolis/MG, também encontrou maior frequência de uso de álcool (35,6%) entre os pacientes com esquizofrenia, seguido de canabinoides (29,5%) (DA SILVEIRA, 2013).

Há evidências que as chances de um indivíduo ser portador de esquizofrenia e usar substâncias de abuso são 4,6 vezes maiores que no restante da população (Mackowick *et al.*, 2012). Segundo Carney (2006), a partir das análises ajustadas, pessoas com esquizofrenia tiveram aumento do *odds ratio* (OR) para condições relacionadas ao uso de álcool 12,57 (IC 95% 10,16-15,55), nicotina 2,77 (2,33-3,44). Hjorthøj *et al.* (2015) observaram que na esquizofrenia todos os transtornos por uso de substância foram significativamente associados com aumento do risco de mortalidade por qualquer causa, tanto a nível individual (álcool, o OR 1,52 [95% CI 1,40-1,65], $p < 0,0001$; cannabis, 1,24 [1,04-1,48], $p = 0,0174$; drogas duras, 1,78 [1,56-2,04], $p < 0,0001$), quanto combinados.

O abuso de uso de substâncias psicoativas na esquizofrenia é facilitado pela predisposição que a doença cria, no sentido de alterar o sistema de recompensa do cérebro (GREEN & BROWN, 2006). Pacientes com esquizofrenia, que desenvolveram a doença mais precocemente e que apresentam melhores características pré-mórbidas são mais propensos ao alcoolismo (MUESER *et al.*, 1992). O abuso de álcool pode se iniciar tanto antes dos sintomas psiquiátricos quanto depois da doença estabelecida, este último como busca do alívio da ansiedade (BATKI, 2009). O álcool é uma substância que atua na estimulação da neurotransmissão inibitória nas sinapses GABAérgicas (aumento da liberação de GABA) e na redução da neurotransmissão excitatórias nas sinapses glutamatérgicas, definindo assim seu perfil de “depressor” do funcionamento neuronal no SNC. Essas propriedades justificam o uso por pacientes com esquizofrenia, já que a presença do álcool inibe a liberação de dopamina no sistema mesolímbico, entretanto não há evidências de tratamento com álcool de transtornos psiquiátricos de forma adaptativa a longo prazo (STAHL, 2011).

A segunda substância mais consumida pelos pacientes foi nicotina. Apesar de alguns estudos afirmarem que o risco ao fumo era aumentado em pacientes que também eram etilistas, está bem descrito na literatura que o número de cigarros fumados não está associado ao uso de álcool (MESZAROS *et al.*, 2005; DE LEON & DIAZ 2012). Entretanto, uma revisão sobre o assunto reunindo nove estudos ao longo de seis países afirmaram que pacientes com esquizofrenia têm maior prevalência de tabagismo comparados à população total (OR=3,1, IC 2,4—3,8) e a outros pacientes com doenças mentais graves (OR=2,0, IC 1,6—2,4) (DE LEON & DIAZ, 2005).

Atualmente a farmacoterapia preconizada pelo Ministério da Saúde através da Portaria N° 364 de 2013 define que o único antipsicótico utilizado contra a esquizofrenia que possui superioridade na eficácia dentre os típicos e atípicos é a clozapina. Entretanto, não está previsto na legislação uma hierarquia na escolha para o esquema terapêutico da doença. Sendo que, há definições somente mediante à refratariedade de pelo menos dois antipsicóticos em que não há melhora dos sintomas da doença na dose adequada e dentro de seis meses de tratamento, optando-se pela clozapina (BRASIL, 2013a). Portanto, de acordo com a janela temporal da corte, a Portaria N° 846 de 2002 que vigorava (BRASIL, 2002), junto com o Protocolo de esquizofrenia refratária da Fhemig de 2011 (MINAS GERAIS, 2011). Estas legislações, até então preconizavam o uso de dois típicos num primeiro momento (disponíveis na Fhemig: clorpromazina, haloperidol, haloperidol decanoato, flufenazina, levomepromazina,

periciazina, pimozida, tioridazina e trifluoperazina). Diante da falha desses, a escolha deveria ser dois medicamentos de segunda geração, risperidona, olanzapina ou ziprasidona e se ainda houvesse resposta insuficiente ao tratamento, a opção final seria clozapina.

Diante disso, acreditamos que o perfil terapêutico majoritário observado nas prescrições seja reflexo dessa legislação, visto que os antipsicóticos típicos tiveram maior frequência de uso nas internações (74,1%). Desses, 36,1% foi associação de mais de um típico. A eficácia da politerapia com antipsicóticos é pouco evidente. As diretrizes clínicas e manuais recomendam por unanimidade a monoterapia, e a associação é raramente defendida como último recurso após todas as alternativas de monoterapia tiverem sido esgotadas (MILLER *et al.*, 1999). No entanto, o observado na prática clínica não condiz com o preconizado. Nos registros da população estudada este tipo de combinação foi muito expressivo, chegando a quase metade das internações. Os dados de prevalência para a associação de antipsicóticos citados em diferentes estudos variam entre 10% e 73%. E as principais justificativas para a prática é a busca da resposta terapêutica maior e/ou mais rápida. Contudo, a complexidade do esquema de medicação aumenta o risco de eventos adversos e dificulta avaliar e controlar o agravamento dos sintomas da doença (MILLER, 2002; PATRICK *et al.*, 2005; VILLAGRÁN & LUQUE, 2007; FARIES, 2005; ZHU *et al.*, 2008, ARILLA *et al.*, 2010).

O tempo médio de internação na população estudada está de acordo com o tempo preconizado pelo Ministério da Saúde brasileiro, 30 dias para adultos (BRASIL, 1990). É importante enfatizar que mesmo com a desinstitucionalização dos pacientes psiquiátricos ainda é possível observar internações de longa permanência, já que a rede de atenção à saúde mental ainda está se consolidando e se preparando para absorver esses pacientes. Achados de um estudo desenvolvido no Brasil indicaram que o tempo médio de internação de pacientes com esquizofrenia foi de 27,16 dias (SOUZA *et al.*, 2008). Já outro estudo recente conduzido no sudeste da África com pacientes de doença mental, incluindo esquizofrenia, encontrou uma média de apenas 22 dias de internação psiquiátrica em hospital especializado (ADDISU *et al.*, 2015). Entretanto, estudo realizado na Província de Zhejiang, em 2010 na China, observou que dentre os transtornos psicóticos estudados a esquizofrenia teve a maior duração da internação, com uma média de 45 dias (YANG *et al.*, 2011).

De acordo com a regressão linear, sexo feminino foi associado ao maior tempo de internação, resultados que corroboram com Machado *et al.* (2011), o qual observaram uma taxa de

permanência de 36 dias para mulheres, enquanto os homens permaneceram no hospital 17,3 dias em média.

Os resultados mostraram que pacientes que residem dentro da região metropolitana de Belo Horizontes e foram atendidos no HGV ou IRS ou aqueles pacientes que residem em Barbacena e que foram internados pelo CHPB possuem menor tempo de internação, comparados aos residentes fora dessas áreas. Souza (2008) também reportou em seus resultados maior tempo de internação de pacientes com o diagnóstico de esquizofrenia que residiam mais de 200 km de Campo Grande/MS, cidade do atendimento hospitalar.

O custo da internação dos pacientes com esquizofrenia foi notoriamente alto, visto que o custo por dia de internação foi de R\$ 386,57 (US\$ 234,65 - Paridade do Poder de Compra – PPC 2014) e o custo total por internação/dia devido à esquizofrenia foi de R\$ 11.713,07 (US\$ 6.930,81 - PPC 2014). Yang *et al.* (2011), estimaram que o custo total mediano para a esquizofrenia por internação foi de ¥ 10.765 (US\$ 3.049,60 - PPC 2014) por internação ou ¥ 241 (US\$ 68,30- PPC 2014) por dia em hospitais psiquiátricos em Zhejiang, na China, no ano de 2010. No Brasil, Daltio (2011) estimou o custo direto médico hospitalar de um hospital público estadual de São Paulo em US\$ 4.083,79 (US\$ 4.943,58 dólar - valor corrigido para 2015) por internação devido à esquizofrenia, sendo que o principal componente no incremento do custo foi as diárias (87% a 98%). Leitão *et al.* (2006) estimaram um custo com a doença de R\$222 milhões (US\$191,781,327), o que representou 2,2% do total de gastos em saúde do Estado de São Paulo no ano de 1998, sendo 11% destinados ao tratamento ambulatorial e 79,2% às internações psiquiátricas.

A dificuldade de medir os custos é algo comum, notadamente na administração pública. Esta dificuldade tem várias razões. Dentre elas destacam-se: (i) certo desconhecimento dos mecanismos de levantamento dos custos de produtos e de serviços, principalmente se tratando de hospitais em que é composto por vários elementos e diferentes despesas, dificultando o poder de comparação entre outros estudos de custo; (ii) O julgamento antecipado de que é muito trabalhoso e, ao mesmo tempo, difícil e complicado controlar, acompanhar e tomar decisões que envolvam os custos dos produtos e serviços; (iii) Um pensamento de que o trabalho com custos não melhora a assistência fortalecido pelo dito de que saúde não tem preço.

As limitações do estudo também perpassam pelas dificuldades de coleta de dados nos prontuários, que além do preenchimento incompleto, muitos deles ainda estavam com as informações registradas manualmente, o que dificultou a leitura e o entendimento dos dados. Ademais, devido à dificuldade característica da conclusão do diagnóstico da esquizofrenia, a mudança no manejo do paciente era frequente, o que muitas vezes este deixava de participar do critério de inclusão e saía da população estudada.

É responsabilidade do Estado o desenvolvimento da política de saúde mental, a assistência e a promoção de ações de saúde aos portadores de transtornos mentais, a qual será prestada em estabelecimento de saúde mental, com a devida participação da sociedade e familiares. A internação hospitalar em instituições fechadas e distantes foi por um longo período, a única forma de assistência oferecida aos doentes mentais. Este modelo, denominado hospitalocêntrico, vem sendo substituído pela atenção comunitária e extra-hospitalar em diferentes alternativas de atendimento às pessoas. Entretanto o acolhimento ou internação podem ainda se fazerem necessárias numa situação aguda à crise mental. Contudo, o custo crescente destas internações psiquiátricas é alarmante num contexto dos finitos recursos destinados à saúde, portanto a busca de alternativas na redução do tempo de hospitalização do paciente doente mental e na sua reinserção na sociedade faz-se necessária. Ademais, as informações geradas quanto aos gastos de hospitais públicos devem ser mais amplamente utilizadas como ferramentas para a tomada de decisões e para o melhoramento do serviço prestado, principalmente à população com doença mental que ainda é alvo de muitos paradigmas.

O estudo contou com o apoio de estagiários do Centro Colaborador do SUS (CCates) da UFMG e financiamento do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Fundação de Amparo à Pesquisa do estado de Minas Gerais (Fapemig) e da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). Agradecemos à Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (Fhemig) e ao Grupo de Pesquisa de Farmacoepidemiologia da UFMG.

7. CONCLUSÃO

O estudo revelou que os pacientes internados nos três hospitais psiquiátricos da Fhemig no período de 2010 a 2013 foram predominantemente homens, jovens adultos, solteiros, cursaram até o ensino fundamental e não exerciam atividade laboral. As internações resultaram de intervenção involuntária e a maioria dos pacientes utilizaram medicamentos típicos. O tempo médio de internação hospitalar foi de acordo com o preconizado pelo Ministério da Saúde, sendo que o aumento do tempo de internação estava associado ao sexo, local de moradia, tipo de internação, perfil terapêutico e antipsicótico utilizado na internação.

Frente a esse perfil de pacientes, observa-se a necessidade de concentrar esforços nas políticas em saúde mental para uma abordagem mais efetiva da esquizofrenia nos pacientes do sexo masculino, para que a doença possa impactar menos nas suas atividades laborais e afetivas e a sociedade absorver melhor estes pacientes, já que ainda representam a maior parcela economicamente ativa.

O custo médio da internação dos hospitais participantes do estudo foi elevado. Portanto, observa-se a necessidade de concentrar estudos sobre a temática, já que a assistência à saúde mental é um nicho de alto gasto por financiadores da saúde, bem como, alvo de novas abordagens de cuidado.

8. REFERÊNCIAS

1. ABI-DARGHAM, A. Do we still believe in the dopamine hypothesis? New data bring new evidence. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 7 (Supplement 1), p. S1–S5, 2004.
2. ADDISU, F.; WONDAFRASH, M.; CHEMALI, Z. *et al.* Length of stay of psychiatric admissions in a general hospital in Ethiopia: a retrospective study. **International Journal of Mental Health Systems**, v.9, p. 13. 2015.
3. ADITYANJEE, ADERIBIGBE Y.A, THEODORIDIS D, VIEWEG V.R. Dementia praecox to schizophrenia: the first 100 years. **Psychiatry Clin. Neurosci.**, v. 53, n .4, p. 437-48, ago. 1999.
4. AGID O.; KAPUR S.; WARRINGTON L. *et al.* Early onset of antipsychotic response in the treatment of acutely agitated patients with psychotic disorders. **Schizophr. Res.**, v.102, p. 241–248, 2008.
5. AGID O.; SHAPIRA B.; ZISLIN J. *et al.* Environment and vulnerability to major psychiatric illness: a case control study of early parental loss in major depression, bipolar disorder and schizophrenia. **Mol. Psychiatry**, v.4, p.163–172, 1999.
6. 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**, v.11, n.1, p. 48–56, 2008.
7. ALEMAN A, KAHN RS, SELTEN JP. Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from metaanalysis. **Arch Gen Psychiatry**, v. 60, p. 565-571, 2003.
8. ALEMAN A.; SOMMER I.E.; KAHN R.S. Eficácia da estimulação magnética transcraniana repetitiva lenta no tratamento de alucinações auditivas resistentes na esquizofrenia: uma meta-análise. **J. Clin. Psychiatry**, v. 68, n. 3, p. 416-21, mar. 2007.
9. ALEMÃO, Márcia Mascarenhas. **Financiamento do SUS paralelo aos gastos na Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais: um estudo de caso compreensivo fundamentado na base de conhecimento gerada com metainfomação.** 2012. Dissertação (mestrado) - Centro de Pós-graduação e Pesquisas em Administração, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2012.

10. ALONSO, M. Custos no serviço público. **Revista do serviço público**, Brasília, ano 50, n.1, p.37-63, jan/mar. 1999.
11. ALTAMURA A.C.; BASSETTI R.; CATTANEO E. *et al.* Some biological correlates of drug resistance in schizophrenia: a multidimensional approach. **World J Biol Psychiatry**, suppl 2, v. 6, p. 23-30, 2005.
12. ALVIR, A.; LIEBERMAN M.D.; SAFERMAN A.Z. *et al.* Clozapine-induced agranulocytosis. **The New England Journal os Medicine**, v. 329 n. 3, 1993.
13. AMARANTE, P. Bases conceituais e históricas do capo da saúde. In: Saúde mental, políticas e instituições: programa de educação à distanância. Rio de Janeiro: FIOTEC/FIOCRUZ, EAD/FIOCRUZ, 2003(a).
14. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA). Diretrizes para o Tratamento de Transtornos Mentais - Compêndio 2005. Artmed.
15. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA). Schizophrenia. **American Psychiatric Publish**. 2014.
16. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA); AMERICAN DIABETES ASSOCIATION; AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS; NORTH AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF OBESITY. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity (Consensus Statement). **Diabetes Care**, v. 27, n. 2, p. 596-601, 2004.
17. ANDRADE, L.; WALTERS E.E.; · GENTIL, V. *et al.* Prevalence of ICD-10 mental disorders in a catchment area in the city of São Paulo, Brazil. **Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.**, v. 37, p. 316–325, 2002.
18. ANDREASEN, N.C. DSM and the Death of Phenomenology in America: An Example of Unintended Consequences. **Schizophrenia Bulletin**, v. 33 n. 1, p. 108–112, 2007.
19. ANDREASEN, N.C. Negative symptoms in schizophrenia. Definition and reliability. **Arch. Gen. Psychiatry**, v. 39, p. 784–788, 1982.
20. ANDREASEN, N.C.; CARPENTER W.T.JR. Diagnosis and classification of schizophrenia. **Schizophr. Bull.**, v. 19, n. 2, p. 199-214, 1993.
21. ANDREAZZI, M. F. S. *Formas de remuneração de serviços de saúde*. Texto para Discussão nº 1006. IPEA. Brasília, 2003. Disponível em: < https://ipea.gov.br/agencia/images/stories/PDFs/TDs/td_1006.pdf>. Acesso em: junho de 2015.

22. ANDREW, A.; KNAPP, M.; MCCRONE, P. *et al.* Effective Interventions in schizophrenia: the economic case. Personal Social Services Research Unit, London School of Economics and Political Science, London, UK. 2012.
23. ANGST J. Historical aspects of dichotomy between manic-depressive disorder and schizophrenia. **Schizophr. Res.**, v. 57, p. 5 – 13, 2002.
24. ARILLA, J.A.; FERNANDEZ, M.A.; VIÑUALES, E. *et al.* Politerapia antipsicótica en una unidad de hospitalización psiquiátrica. **Rev. Psiquiatr Salud Ment(Barc.)**, v. 3, n. 3, p. 90–96, 2010.
25. ARNDT, S.N.C. ANDREASEN, M. FLAUM, D. *et al.* A longitudinal study of symptom dimensions in schizophrenia. Prediction and patterns of change **Arch Gen Psychiatry**, v. 52, p. 352–360, 1995.
26. ASCHER-SVANUM H.; ZHU B.; FARIES D.E. *et al.* Montgomery W. Medication adherence levels and differential use of mental-health services in the treatment of schizophrenia. **BMC Res. Notes**, v. 2, n. 6, 2009.
27. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PSIQUIATRIA. Diretrizes Para Um Modelo de Assistência Integral em Saúde Mental no Brasil. Rio de Janeiro: ABP, 2006. Disponível em http://www.abpbrasil.org.br/diretrizes_final.pdf Acesso em: 25/06/2015.
28. BABALOLA O. *et al.* Length of stay in hospital for people with severe mental illness. **Cochrane Database Syst. Rev.**, v.1. 2014.
29. BARRETT R.J. Conceptual foundations of schizophrenia: I. Degeneration. **Aust N Z J Psychiatry**, v. 32, n. 5, p. 617-26, discussion 35-41, oct. 1998.
30. BATKI, S.L.; MESZAROS, Z.S.; STRUTYNSKI, K.B.A. Medical Comorbidity in Patients with Schizophrenia and Alcohol Dependence. **Schizophr Res.**, v. 107, n. 2-3, p. 139–146, February 2009.
31. BLAND R.C.; ORN H.; NEWMAN S.C.; Lifetime prevalence of psychiatric disorders in Edmonton. **Acta Psychiatr Scand Suppl.**, v. 338, p. 24-32, 1988.
32. BLUMBERGER DM; FITZGERALD PB, MULSANT BH, *et al.* A estimulação magnética transcraniana repetitiva para sintomas refratários na esquizofrenia. **Curr Opin Psychiatry**, v. 23, n. 2, p. 85-90, 2010 Mar.
33. BRASIL. Conselho Nacional de Secretários de Saúde. **O Financiamento da saúde.** Coleção Para Entender a Gestão do SUS, v. 2. Ed. CONASS. 124 p. Brasília. 2011a.

34. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria Nº 846, de 06 de novembro de 2002. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Esquizofrenia Refratária, 2002.
35. BRASIL. Ministério da Saúde. **Introdução à gestão de Custos em Saúde/ Ministério da Saúde, Organização Pan-Americana da Saúde.** – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2013b.
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. Brasília (DF): Senado Federal; 2001.
37. BRASIL. Ministério da Saúde. **Orientações para funcionamento e supervisão dos serviços de saúde mental.** Brasília, DF, 1990.
38. BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 364**, de 9 de abril de 2013. Protocolos Clínicos e diretrizes terapêuticas – Esquizofrenia, 2013a.
39. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. DAPE. Coordenação Geral de Saúde Mental. **Reforma psiquiátrica e política de saúde mental no Brasil.** Documento apresentado à Conferência Regional de Reforma dos Serviços de Saúde Mental: 15 anos depois de Caracas. OPAS. Brasília, novembro de 2005a.
40. BRASIL. Ministério da Saúde. Organização Pan-Americana da Saúde. **Avaliação do plano de reorganização da atenção à hipertensão arterial e ao diabetes mellitus no Brasil.** Brasília: Ministério da Saúde, 2004.
41. BRASIL. Presidência da República. Decreto Nº 1.132, DE 22 DE DEZEMBRO DE 1903. **Reorganiza a assistência a alienados.** 1903.
42. BRITTO, R.C. **A internação psiquiátrica involuntária e a Lei 10.216/01.** Reflexões acerca da garantia de proteção aos direitos da pessoa com transtorno mental. / Renata Corrêa Britto [dissertação]. Rio de Janeiro: s.n., 2004, 210p.
43. CALKINS M.E.; DOBIE D.J.; CADENHEAD K.S. *et al.* The consortium on the genetics of endophenotypes in schizophrenia: model recruitment, assessment, and endophenotyping methods for a multisite collaboration. **Schizophr. Bull.**, v.33, n 1, p. 33–48, 2007.
44. CAMARGOS, M.A.; GONÇALVES, M.A. Sistemas de Acumulação de Custos, Métodos de Custeio, Critérios de Atribuição de Custos e Tipos de Custo: uma diferenciação didático-teórica para o ensino da disciplina Contabilidade de Custos.

- Revista ANGRAD/Associação Nacional dos cursos de Graduação em Administração.** – v.6, n.1, (Jan./Fev./Mar. 2005) - Rio de Janeiro: ANGRAD, 2005.
45. CANINO G.J.; BIRD H.R.; SHROUT P.E. *et al.* The prevalence of specific psychiatric disorders in Puerto Rico. **Arch. Gen. Psychiatry.**, v. 44, p. 727-735, 1987.
 46. CANNON M.; JONES P.B.; MURRAY R.M. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. **Am. J. Psychiatry**, v. 159, p. 1080-1092, 2002.
 47. CARLSSON A.; LINDQVIST M. Effect os clorpromazine or haloperidol on formation os 3methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. **Acta Pharmacol. Toxicol. (Cophen)**, v. 20, p.140-144, 1963.
 48. CARNEY, C.P.; JONES, L.; WOOLSON, R.F. Medical Comorbidity in Women and Men with Schizophrenia. **J Gen Intern Med.**, v. 21, p. 1133–1137,2006.
 49. CARROLL B.T. Kahlbaum's catatonia revisited. **Psychiatry Clin. Neurosci.**, v. 55, n. 5, p. 431-6, oct 2001.
 50. CASTRO, A.C.H.O.A.; COTTA, E. M.; BOTTI, N.C.L.B. Primórdios da Psiquiatria no Centro-Oeste de Minas Gerais. **Psychiatry Online**, v. 14, p. 4, 2009.
 51. CASTRO, C.L.F.; GONTIJO C.R.B.; ALMEIDA, B.V. Políticas públicas em saúde mental. Abordagens e desafios. Barbacena: EdUEMG, 2013. 324p.
 52. CHEN X.; WANG X.; O'NEILL A.F. *et al.* Variants in the catechol-o-methyltransferase (COMT) gene are associated with schizophrenia in Irish high-density families. **Mol. Psychiatry.**, v. 9, n. 10, p. 962–967, 2004.
 53. CHEN, J.; CAO, F.; LIU, L. Genetic studies of schizophrenia: an update. **Neurosci Bull.**, v. 31, n. 1, p. 87–98, Feb. 2015.
 54. COENTRE R.; LEVY P.; FIGUEIRA M.L. Intervenção precoce na psicose período pré-psicótico. **Acta Med. Port.**, v. 23, p. 1083-1090, 2010.
 55. COENTRE, R.; BARROCAS, D.; CHENDO, I., *et al.* ELECTROCONVULSIVOTERAPIA Mitos e Evidências. **Acta Med Port.**, v. 22, p.275-280, 2009.
 56. COLLIP, D.; VAN WINKEL, R.; PEERBOOMS, O. *et al.* COMT Val158Met-stress interaction in psychosis: role of background psychosis risk. **CNS Neurosci. Ther.**, v. 17, n. 6, p. 612-619. 2011.
 57. CORRELL C.U.; RUMMEL-KLUGE C.; CORVES C. *et al.* Antipsychotic combinations vs monotherapy in schizophrenia: treatment of unipolar depressive disorders. **World J. Biol. Psychiatry**, v. 14, p. 334–85, 2013.

58. CREESE I.; BURT D.R.; SNYDER S.H. Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of anti-schizophrenic drugs. **Science**, v. 192, p.481-483, 1976.
59. CRICHTON, P. First- Rank symptoms or Rank- and file symptoms? **Br. J. Psychiatry**, v. 169, p.537-540, 1996.
60. CROW T. Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? **BMJ**, v. 280, p. 1–9, 1980.
61. DA SILVEIRA, J.L.; DE OLIVEIRA, R.L. VIOLA, B.M. *et al.* Esquizofrenia e o uso de álcool e outras drogas: perfil epidemiológico. **Rev Rene**, v. 15, n. 3, p. 436-46, maio-jun 2014.
62. DALGALARRONDO, P.; BOTEGA, N.J; BANZATO, CEM. Pacientes que se beneficiam de internação psiquiátrica em hospital geral. **Rev. Saúde Pública**, v.37, n. 5, p.629-34, 2003.
63. DALTIO, C.S.; MARI, J.J.; FERRAZ, M.B. Direct medical costs associated with schizophrenia relapses in health care services in the city of São Paulo. **Rev Saude Publica**, v.45, n.1, p.14-23, 2011.
64. DATASUS. Indicadores. Leitos – Psiquiatria. Disponível em: http://cnes.datasus.gov.br/Mod_Ind_Leitos_Listar.asp?VCod_Leito=47&VTipo_Leito=6&VListar=1&VEstado=00&VMun=&VComp= Acesso em: 26 de junho de 2015.
65. DAVIDSON L.L.; HEINRICHS R.W. Quantification of frontal and temporal lobe brain-imaging findings in schizophrenia: a meta-analysis. **Psychiatry Res.**, v. 122, p. 69–87, 2003.
66. DAVIES L.M.; DRUMMOND M.F. Economics and schizophrenia: the real cost. **Br J Psychiatry Suppl**, v. 25, p. 18-21, 1994.
67. DAVIS K.L.; KAHN R.S.; KO G. Davidson M. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. **Am J Psychiatry**, v.148, p. 1474–1486, 1991.
68. DAZZAN, P. Neuroimaging biomarkers to predict treatment response in Schizophrenia: the end of 30 years of solitude? **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 16, n. 4, 2014.
69. DE LEON J.; DIAZ FJ. A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. **Schizophr Res.**, v. 76, p. 135–157, 2005.

70. DE LEON J.; DIAZ FJ. Genetics of schizophrenia and smoking: an approach to studying their comorbidity based on epidemiological findings. **Hum Genet**, v. 131, n. 6, p. 877–901, 2012 June.
71. DE OLIVEIRA I.R.; ELKIS H.; GATTAZ W.F. *et al.* Aripiprazole for patients with schizophrenia and schizoaffective disorder: an open-label, randomized, study versus haloperidol. **CNS Spectr.**, v. 14, n. 2, p. 93–102, 2009.
72. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – DSM-IV, Fourth Edition. Washington, DC, **American Psychiatric Association**, 1994.
73. DLABAC-DE LANGE, J.J.; KNEGTERING R. ALEMAN U. *et al.* A estimulação magnética transcraniana repetitiva para os sintomas negativos da esquizofrenia: revisão e meta-análise. **J Clin Psychiatry**, v. 71, p. 411-8, Apr 2010.
74. DOS REIS, S.; JOHNSON, E.; STEINWACHS, D., *et al.* Antipsychotic treatment patterns and hospitalizations among adults with schizophrenia. **Schizophr. Res.**, v. 101, n. 1–3, p. 304–311, 2008.
75. DURBIN, A.; RUDOLER, D.; DURBIN, J. Examining Patient Race and Area Predictors of Inpatient Admission for Schizophrenia Among Hospital Users in California. **J Immigrant Minority Health**, v. 16, p. 1025–1034, 2014.
76. ELKIS, H. A evolução do conceito de A evolução do conceito de esquizofrenia neste século esquizofrenia neste século. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, v. 22(Supl I), p. 23-6, 2000.
77. ELKIS, H.; ALVES, T.; EIZENMAN, I. Reliability and validity of the Brazilian version of the BPRS Anchored. **Schizophr. Res.**, v. 36, n. 7, 1999.
78. ELKIS, H.; GAMA, C.; SUPLICY, H. Consenso Brasileiro sobre antipsicóticos de segunda geração e distúrbios metabólicos. **Rev Bras Psiquiatr.**, v. 30, n. 1, p. 77-85, 2008.
79. ELKIS, H.; KAYO, M.; OLIVEIRA, G. M. *et al.* Clínica Psiquiátrica. **A visão do Departamento e do Instituto de Psiquiatria do HCFMUSP**. 1 ed. São Paulo: Manole, 2011, v. 1, p. 603-622.
80. EVERS S.M.A.A.; AMENT A.J.H.A. Costs of schizophrenia in the Netherlands. **Schizophr. Bull.**, v. 21, n. 1, p. 141-52, 1995.
81. 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.** v. 33, supl 1, p. 7-64, 2006

82. FARIES, D.; ASCHER-SVANUM, H.; ZHU, B. *et al.* Antipsychotic monotherapy and polypharmacy in the naturalistic treatment of schizophrenia with atypical antipsychotics. **BMC Psychiatry**, v. 27, p.26-37, 2005.
83. FERREIRA JUNIOR, B.C.; BARBOSA, M.A.; BARBOSA, I. G. Alterações cognitivas na esquizofrenia: atualização. **Rev. Psiquiatr. Rio Gd. Sul.**, v. 32, n. 2, p. 57-63, 2010.
84. FOLLAND, S.; GOODMAN, A. C.; STANO, M. **A economia da saúde**. 5. ed. Porto Alegre: Bookman, 2008.
85. FOUCAULT, M. **História da loucura**. 5.ed. São Paulo: Editora Perspectiva, 1997.
86. GAMA, J.R.A. A reforma psiquiátrica e seus críticos: considerações sobre a noção de doença mental e seus efeitos assistenciais. **Physis Revista de Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 22, n. 4, p. 1397-1417, 2012.
87. GOEREE, R.; O'BRIEN, B.J.; GOERING, P. *et al.* The economic burden of schizophrenia in Canada. **Can. J. Psychiatry**, v. 44, n. 5, p. 464-71, 1999.
88. GOGOS, J.A.; GERBER, D.J. Schizophrenia susceptibility genes: emergence of positional candidates and future directions. **Trends Pharmacol Sci.**, v. 27, p.226–233, 2006.
89. GONÇALVES, M. A. Sincronização de leitos hospitalares de um hospital de médio porte de acordo com os princípios da teoria das restrições. In: Valdir Ribeiro Borba; Teresinha Covas 128 Lisboa; Wander M. M. Ulhôa. (Org.). **Gestão administrativa e financeira de organizações de saúde**. 1 ed. São Paulo: Atlas, 2009, v. 1, p. 111-130.
90. GONÇALVES, R.W.; VIEIRA, F.S.; DELGADO, P.G.G. Política de Saúde Mental no Brasil: evolução do gasto federal entre 2001 e 2009. **Rev Saúde Pública**, v. 46, n. 1, p. 51-8, 2012.
91. GOULART, M.S.B.; DURÃES, F. A reforma e os hospitais psiquiátricos: histórias da desinstitucionalização. **Psicologia & Sociedade**, v. 22, n. 1, p. 112-120, 2010.
92. GREEN, A.I.; BROWN, E.S. Comorbid schizophrenia and substance abuse. **J Clin Psychiatry**, v. 67, n. 9, p. e08, Sep 2006.
93. GREENE, R.J.; HARRIS, N.D. **Patologia e terapêuticas para farmacêuticos: bases para a prática da farmácia clínica**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2012.
94. GUIMARÃES, J.; MEDEIROS, S.M.; SAEKI, T. *et at.* Desinstitucionalização em saúde mental: considerações sobre o paradigma emergente. **Saúde em Debate**, v. 25, n. 58, p. 5-11, 2001.

95. HÄFNER, H.; HEIDEN, W.A. Epidemiology of Schizophrenia. **Can J Psychiatry**, v. 42, March 1997.
96. HALES, R.A.; YUDOFISKY, S.C.; GABBARD, G.O. **Tratado de Psiquiatria Clínica**. Tradução Cláudia D. *et al.*. 5. Ed. Porto Alegre: Artmed, 2012.
97. HARDY, J.; GWINN-HARDY, K.; Genetic classification of primary neurodegenerative disease. **Science**, v. 282, n. 5391, p. 1075–9, Nov 1998.
98. HARRISON, P.J.; WEINBERGER, D.R. Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. **Molecular Psychiatry**, v. 10, p. 40–68, 2005.
99. HEALY D.; HARRIS, M.; FARQUHAR, F. *et al.* Historical overview: Kraepelin's impact on psychiatry. **Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci**, v. 258 Suppl 2, p. 18-24, Jun 2008.
100. HIGUCHI, C.H. *et al.* Factor structure of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) in Brazil: convergent validation of the Brazilian version. **Rev Bras Psiquiatr.**, v. 36, n. 4, 2014.
101. HJORTHØJ, C.; ØSTERGAARD, M.L.; BENROS, M.E. *et al.* Association between alcohol and substance use disorders and all-cause and cause-specific mortality in schizophrenia, bipolar disorder, and unipolar depression: a nationwide, prospective, register-based study. **Lancet Psychiatry.**, Aug 2015.
102. HOWELLS, J.G. The Concept of Schizophrenia: historical Perspectives. **American Psychiatric Press**, Washington DC, 1991.
103. JABLENSKY A. Epidemiology of schizophrenia: the global burden of disease and disability. **Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.**, v. 250, p. 274–85, 2000.
104. JABLENSKY, A. The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and future prospects. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 12, n. 3, p.271-287, 2010.
105. JAYARAM, M.B.; HOSALLI, P.; STROUP, T.S. Risperidone versus olanzapine for schizophrenia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Issue 2, 2006.
106. JENTSCH J.D.; ROTH, R.H. The neuropsychopharmacology of phencyclidine: from NMDA receptor hypofunction to the dopamine hypothesis of schizophrenia. **Neuropsychopharmacology**, v. 20, n. 3, p.201–225, 1999.
107. JONES, P.B.; BARNES, T.R.; 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**, v. 63, p. 1079–87, 2006.
108. JÚNIOR, H,P J.; OLIVEIRA, L. M. de; COSTA, R. G. **Gestão Estratégica de Custos**. Editora Atlas S/A, 5. ed., 2006.
109. KANE, J.; HONIGFELD, G.; SINGER, J.; MELTZER, H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. **Arch Gen Psychiatry**, v. 45, p. 789-96, 1988.
110. KANE, J.M. Extrapyramidal side effects are unacceptable. **Eur Neuropsychopharmacol.**, v. 11(suppl 4), p. S397-S403, 2001.
111. KAPLAN, R.M.; BLEULER, B. The second century of schizophrenia. **Australas Psychiatry**, v. 16, n. 5, p. 305-11, Oct 2008.
112. KAPUR, S., GINOVART, N. Role of Dopamine D2 Receptors for Antipsychotic Activity. IN: Geyer MA, Gross G (eds) Current Antipsychotics, vol. 212, **Handbook of experimental pharmacology**. Springer, Heidelberg. 2012.
113. KAPUR, S.; MIZRAHI, R.; LI, M. From dopamine to salience to psychosis—linking biology, pharmacology and phenomenology of psychosis. **Schizophr Res.**, v. 79, p.59–68, 2005.
114. KAPUR, S.; SEEMAN, P. Does fast dissociation from the dopamine D2 receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypothesis. **Am J Psychiatry**, v. 158, p.360-369, 2001.
115. KAPUR, S.; ZIPURSKY, R.; JONES, C.; *et al.* Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. **Am J Psychiatry.**, v.157, p.514–520, 2000.
116. KAY, S.R.; FISZBEIN, A.; OPLER, L.A. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. **Schizophr. Bull.**, v. 13, n. 2, p. 261–276. 1987.
117. KAY, S.R.; SEVY, S. Pyramidal model of schizophrenia. **Schizophrenia Bulletin**, v. 16, p. 537–545, 1990.
118. KEEFE, R.S.E.; BILDER, R.M.; DAVIS, S.M. *et al.* Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE trial. **Arch. Gen. Psychiatry**, n. 64, p. 633–647, 2007.
119. KELLY, B.D.; CLARKE, M.; BROWNE, S. Clinical predictors of admission status in first episode schizophrenia. **European Psychiatry**, v. 19, p. 67–71, 2004.

120. KENDLER, K.S.; GALLAGHER, T.J.; ABELSON, J.M. *et al.* Lifetime prevalence, demographic risk factors, and diagnostic validity of nonaffective psychosis as assessed in a US community sample: the National Comorbidity Survey. **Arch Gen Psychiatry**, v. 53, p. 1022-1031, 1996.
121. KERI, S.; KISS, I.; SERES, I. *et al.* A polymorphism of the neuregulin 1 gene (SNP8NRG243177/rs6994992) affects reactivity to expressed emotion in schizophrenia. **Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr Genet.**, v. 150B, n. 3, p. 418-420. 2009.
122. KESSLER, R.C.; BIRNBAUM, H.; DEMLER, O. *et al.* The prevalence and correlates of nonaffective psychosis in the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). **Biol Psychiatry**, v. 58, p. 668-676, 2005.
123. KESTLER, L.P.; WALKER, E.; VEGA, E.M. Dopamine receptors in the brains of schizophrenia patients: a meta-analysis of the findings. **Behav. Pharmacol.**, v. 12, n.5, p.355-7, 2001.
124. KIM, J.; SEONG-YOUN, K.; JINYOUNG, L. *et al.* Cho Evaluation of the factor structure of symptoms in patients with schizophrenia. **Psychiatry Research**, v. 197, p. 285-289, 2012.
125. KIROV, G.; GUMUS, D.; CHEN, W.; *et al.* Comparative genome hybridization suggests a role for NRXN1 and APBA2 in schizophrenia. **Hum. Mol. Genet.**, v. 17, p. 458-465, 2008.
126. KNAPP, M.; MANGALORE, R.; SIMON, J. The Global Costs of Schizophrenia. **Schizophrenia Bulletin**, v. 30, n. 2, 2004.
127. KRABBENDAM, L.; ARTS, B.; VAN OS, J.; ALEMAN, A. Cognitive functioning in patients with schizophrenia and bipolar disorder: a quantitative review. **Schizophr Res.**, v. 80, n. 2-3, p. 137-49, 2005.
128. KRYSTAL, J.H.; KARPER, L.P.; SEIBYL, J.P.; *et al.* Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. **Arch Gen Psychiatry**, v. 51, n. 3, p. 199-214, 1994.
129. LA FORGIA, Gerard M.; COUTTOLENC, Bernard F. Desempenho Hospitalar no Brasil. São Paulo: Singular, 2009.
130. LEE, S.; ROTHBARD, A. B.; NOL, E. I. Length of Inpatient Stay of Persons With Serious Mental Illness: Effects of Hospital and Regional Characteristics. **Psychiatric services**. v. 63, n. 9. 2012.

131. LEHOUX, C.; GOBEIL, M.H.; LEFÈBVRE, A.A. *et al.* The five-factor structure of the PANSS: a critical review of its consistency across studies. **Clinical Schizophrenia & Related Psychoses**, v. 3, p. 103–110, 2009.
132. LEHTINEN, V.; JOUKAMAA, H.; LAHTELA, K. *et al.* Prevalência de transtornos mentais entre adultos na Finlândia: resultados básicos do Inquérito de Saúde Mini Finlândia. **Acta Psychiatr Scand.**, v. 81, n. 5, p. 418-25, May 1990.
133. LEITÃO, R.J. *et al.* Cost schizophrenia: direct costs and use of resources in the State of São Paulo. **Rev. Saúde Pública**, v.40, n.2, p.304-9, 2006.
134. LEONE, G,S,G. **Curso de Contabilidade de custos**. 2.ed. São Paulo: Atlas, 2000.
135. LEUCHT, S.; KISSLING, W.; MCGRATH, J. - Lithium for schizophrenia revisited: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **J Clin Psychiatry**, v. 65, p. 177-186, 2004.
136. LEUCHT, S.; KOMOSSA, M.D.K.; RUMMEL-KLUGE, MDC. A Meta-Analysis of Head-to-Head Comparisons of Second-Generation Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia. **Am J Psychiatry**, v. 166, p.152–163, 2009.
137. LICHTENSTEIN, P.; YIP, B.H., BJÖRK, C. Common genetic influences for schizophrenia and bipolar disorder: A population-based study of 2 million nuclear families **Lancet.**, v. 373, n. 9659, January 2009.
138. LIEBERMAN, J.A.; STROUP, T.S.; MCEVOY, J.P. *et al.* Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. **N Engl J Med.**, v. 353, p. 1209–23, 2005.
139. LIN, L.A.; ROSENHECK, R.; SUGAR, C. *et al.* Comparing Antipsychotic Treatments for Schizophrenia: A Health State Approach. **Psychiatr Q**, v. 86, p.107–121, 2015.
140. LINDENMAYER, J.P.; BERNSTEIN-HYMAN, R.; GROCHOWSKI, S. New five factor model of schizophrenia. **Psychiatric quarterly**, v. 65, n. 4, 1994.
141. LINDENMAYER, JP.; BERNSTEIN-HYMAN, S.; GROCHOWSKI, N.; Psychopathology of schizophrenia: initial validation of a 5-factor model. **Psychopathology**, v. 28, p. 22–31, 1995.
142. LINDSTROM, L.H.; GEFVERT, O.; HAGBERG, G. *et al.* Increased dopamine synthesis rate in medial prefrontal cortex and striatum in schizophrenia indicated by L-(beta-11C) DOPA and PET. **Biol. Psychiatry**, v. 46, n.5, p.681–88, 1999.

143. LIPSKA, B.K.; WEINBERGER, D.R. Genetic variation in vulnerability to the behavioral effects of neonatal hippocampal damage in rats. **Proc Natl Acad Sci USA**, v. 92, p. 8906–8910, 1995.
144. LYKETSOS, C.G.; DUNN, G.; KAMINSKY, M.J. *et al.* Medical comorbidity in psychiatric inpatients: relation to clinical outcomes and hospital length of stay. **Psychosomatics.**, v. 43, n. 1, p. 24-30, Jan-Feb 2002.
145. MACHADO, R. *et al.* **Danação da norma – Medicina social e constituição da psiquiatria no Brasil.** Rio de Janeiro: Edições Graal, 1978.
146. MACHADO, V.; DOS SANTOS, M,A. Taxa de permanência hospitalar de pacientes reinternados em hospital psiquiátrico. **J Bras Psiquiatr.**, v. 60, n.1, p. 16-22, 2011.
147. MACKOWICK, K.M.; HEISHMAN, S.J.; WEHRING, H.J. *et al.* Illicit drug use in heavy smokers with and without schizophrenia. **Schizophr Res.**, v. 139, n. 1-3, p. 194-200, 2012.
148. MAILMAN, R.B.; MURTHY, V. Third generation antipsychotic drugs: partial agonism or receptor functional selectivity? **Curr Pharm Des.**, v. 16, n. 5, p. 488–501, 2010.
149. MAKIKYRO, T.; KARVONEN, J.T.; HAKKO, H. *et al.* Co-morbidity of hospital-treated psychiatric and physical disorders with special reference of schizophrenia: a 28-year follow-up of the 1996 northern Finland general population birth cohort. **Public health**, v. 112, p. 221–8, 1998.
150. MALTA, S.M.; ATTUX, C.; BRESSAN, R. A. **Esquizofrenia: Integração clínico-terapêutica.** São Paulo: Atheneu, 2007.
151. MARCOLINO J.A.M. Psiquiatria e psicoterapia no âmbito institucional. In: Alves LCA, coordenador. **Ética e psiquiatria.** São Paulo: Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo, p. 72, 2007.
152. MARDER, S.R. Subjective experiences on antipsychotic medications: synthesis and conclusions. **Acta Psychiatr Scand.**, suppl. 111, n. 427, p.43–46, 2005.
153. MARI, J.J.; LEITÃO, R.J. A epidemiologia da esquizofrenia. **Rev Bras Psiquiatr.**, v.22 (suppl 1), p.15-7, 2000.
154. MARTINS, E. **Contabilidade de Custos.** Editora Atlas S/A, 9. ed., 2003.
155. MCGORRY, P.D. Staging in neuropsychiatry: a heuristic model for understanding, prevention and treatment. **Neurotoxicology Research**, v.18, p. 244-55, 2010a.

156. MCGOWAN, S.; LAWRENCE, A.D.; SALES, T. *et al.* Presynaptic dopaminergic dysfunction in schizophrenia: a positron emission tomographic [18F] fluorodopa study. **Arch Gen Psychiatr**, v. 61, n. 2, p. 134–142, 2004.
157. MCGRATH, J.; SUKANTA SAHA, S.; CHANT, D. Schizophrenia: A Concise Overview of Incidence, Prevalence, and Mortality and Joy **Welham Epidemiol Rev.**, v. 30, p. 67–76, 2008.
158. MELTZER, H.Y. Treatment of the neuroleptic-nonresponsive schizophrenic patient. **Schizophr Bull.**, v. 18, p. 515–42, 1992.
159. MELTZER, H.Y.; MATSUBARA, S.; LEE, J.C. The ratios of serotonin₂ and dopamine₂ affinities differentiate atypical and typical antipsychotic drugs. **Psychopharmacol Bull.**, v. 25, p.390–392, 1989.
160. MESSIAS, E.; CHEN, C.; EATON, W.W. Epidemiology of Schizophrenia: Review of Findings and Myths. **Psychiatr Clin North Am.**, v. 30, n. 3, p. 323–338, September 2007.
161. MESSIAS, E.; KIRKPATRICK, B. Epidemiology of schizophrenia in northeast Brazil. **Journal of nervous & mental disease**, march 2000.
162. MESZAROS, Z.S.; DIMMOCK, J.A.; PLOUTZ- SNYDER, R. Predictors of Smoking Severity in Patients with Schizophrenia and Alcohol Use Disorders. **Am J Addict**, v. 20, n. 5, p. 462–467, 2011 September.
163. MEYER-LINDENBERG, A.; MILETICH, R.S.; KOHN, P.D. *et al.* Reduced prefrontal activity predicts exaggerated striatal dopaminergic function in schizophrenia. **Nat Neurosci.**, v. 5, n. 3, p. 267–271, 2002.
164. MEYER-LINDENBERG, A.; NICHOLS, T.; CALLICOTT, J.H. *et al.* Impact of complex genetic variation in COMT on human brain function. **Mol Psychiatry.**, v. 11, n. 9, p. 867–877, 2006.
165. MILLAN, M.J.; FONEB, K.; STECKLERC, T. *et al.* Negative symptoms of schizophrenia: Clinical characteristics, pathophysiological substrates, experimental models and prospects for improved treatment. **European Neuropsychopharmacology**, v.24, p. 645–692, 2014.
166. MILLER, A.L.; CHILES, J.A.; CHILES, J.K. *et al.* O Medication Algorithm Texas Projeto (TMAP) algoritmos de esquizofrenia. **J Clin Psychiatry.**, v. 60, p. 649-657, 1999.
167. MILLER, A.L.; CRAIG, C.S. Combination of antipsychotics: pros, cons and questions. **Schizophr Bull.**, v. 28, p. 105-109, 2002.

168. MINAS GERAIS. Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (Fhemig). Diretoria de desenvolvimento estratégico gerência de gestão da informação serviço de regulação e avaliação. **Boletim executivo mensal: janeiro de 2014 a dezembro de 2014**. 2014.
169. MINAS GERAIS. Secretaria do Estado de Saúde. Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais. Diretrizes Clínicas e Protocolos Clínicos: Esquizofrenia Refratária. 2013.
170. MINAS Gerais. Secretaria do Estado de Saúde. Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais. Diretrizes Clínicas e Protocolos Clínicos: Esquizofrenia Refratária. 2011.
171. MISTRY, M.; JESSE GILLIS, J.; PAVLIDIS, P. Meta-analysis of gene coexpression networks in the post-mortem prefrontal cortex of patients with schizophrenia and unaffected controls. **BMC Neuroscience**, v. 14, p. 105, 2013.
172. MODINOS, G.A.; IYEGBE, C.A.; PRATA, D. Molecular genetic gene-environment studies using candidate genes in schizophrenia: a systematic review. **Schizophrenia Research**-PRE-PUBLISHED VERSION- 2013.
173. MOFFETT, M.C.; VICENTIC, A.; KOZEL, M. *et al.* Maternal separation alters drug intake patterns in adulthood in rats. **Biochem. Pharmacol.**, v. 73, p. 321–330. 2007.
174. MOLLER, H.J. Management of the negative symptoms of schizophrenia: new treatment options. **CNS Drugs**, v. 17, p.793–823, 2003.
175. MÖLLER, H.J.; CZOBOR, P. Pharmacological treatment of negative symptoms in schizophrenia. **Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.**, 2015 Apr 21.
176. MONTGOMERY, W. *et al.* The personal, societal, and economic burden of schizophrenia in the People’s Republic of China: implications for antipsychotic therapy. **Clinic Economics and Outcomes Research**, v. 5, 2013.
177. MUESER, KT.; YARNOLD, PR.; BELLACK, AS. Diagnostic and demographic correlates of substance abuse in schizophrenia and major affective disorder. **Acta Psychiatr Scand.**, v. 85, n. 1, p. 48-55, 1992 Jan.
178. NEWCOMER, J.W. Metabolic considerations in the use of antipsychotic medications: a review of recent evidence. **J Clin Psychiatry**, v. 68(Suppl 1), p. 20-7, 2007.

179. NIELSEN R. E.; LEVANDER S.; KJAERSDAM G. *et al.* Second-generation antipsychotic effect on cognition in patients with schizophrenia— a meta-analysis of randomized clinical trials. **Acta Psychiatr Scand**, v. 131, p. 185–196, 2015.
180. O'DAY, K.; RAJAGOPALAN, K.; MEYER, K. *et al.* Long-term cost-effectiveness of atypical antipsychotics in the treatment of adults with schizophrenia in the US. **Clinico Economics and Outcomes Research**, v. 5, p. 459–470, 2013.
181. OKAZAKI, R.; ESCRIVÃO JR., Á. Identificação de ineficiências na cadeia de valor da saúde, a partir da análise da gestão de compras de quatro hospitais privados do município de São Paulo. In: XXXI ENANPAD, 2007, Rio de Janeiro. Anais... Rio de Janeiro: ANPAD. 2007.
182. OLIVER, D. H.; KAPUR, S. The Dopamine Hypothesis of Schizophrenia: Version III—The Final Common Pathway. **Schizophrenia Bulletin**, v. 35, n. 3 p. 549–562, 2009.
- Overall, GD. The brief psychiatric rating scale. **Psychol Rep.**, v. 10, p.799-812, 1962.
183. PAINULY, N.; CHAKRABARTI S. Combined use of electroconvulsive therapy and antipsychotics in schizophrenia: the Indian evidence. A review and a meta-analysis. **J. ECT.**, v. 22, n. 1, p. 59-66, Mar 2006.
184. PALHA A,P.; ESTEVES, M.F. The origin of dementia praecox. **Schizophr Res.**, v. 28, n. 2-3, p. 99-103, Dec 1997.
185. PALMER, B.A.; PANKRATZ, V.S.; BOSTWICK, J.M. The lifetime risk of suicide in schizophrenia: a reexamination. **Arch Gen Psychiatry**, v. 62, n.3, p. 247-53, 2005.
186. PATRICK, V.; LEVIN E.; SCHLEIFER S. Antipsychotic polypharmacy: Is there evidence for its use? **J Psychiatr Pract.**, v.11, p. 248-57, 2005.
187. PEERBOOMS, O.; RUTTEN, B.P.; COLLIP, D. *et al.* Evidence that interactive effects of COMT and MTHFR moderate psychotic response to environmental stress. **Acta Psychiatr Scand**, v. 125, n.3, p. 247-256, 2012.
188. PERALTA, V.; CUESTA, M.J. How many which are the psychopathological dimensions in schizophrenia? Issues influencing their ascertainment. **Schizophrenia Research**, v. 49, p. 269-285, 2001.
189. PEREZ SM, LODGE DJ. New approaches to the management of schizophrenia: focus on aberrant hippocampal drive of dopamine pathways. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 8, p. 887–896, 2014.

190. PINO, O.; GUILERA, G.; GOMEZ-BENITO, J. Neurodevelopment or neurodegeneration: Review of theories of schizophrenia. **Actas Esp Psiquiatr.**, v. 42, n. 4, p. 185-95, 2014.
191. RABHERU, K. Maintenance electroconvulsive therapy (M-ECT) after acute response: examining the evidence for who, what, when, and how? **J ECT.**, v. 28, n. 1, p. 39-47, Mar 2012.
192. RAN, MS[†]; MAO, WJ[†]; CHAN CL et al. Gender differences in outcomes in people with schizophrenia in rural China: 14-year follow-up study. **Br J Psychiatry.**, v. 206, n. 4, p. 283-8, Apr 2015.
193. RAZZOUK, D.; SHIRAKAWA, I. A evolução dos critérios diagnósticos da esquizofrenia. In: Chaves A, Shirakawa I, Mari JJ, eds. **O desafio da esquizofrenia**. São Paulo: Editora Lemos; 2001. p. 15-23.
194. REDON, R.; ISHIKAWA, S.; FITCH, K.R. *et al.*, Global variation in copy number in the human genome. **Nature**, v. 444, p. 444–454, 2006.
195. RUIZ-IRIONDO, M.; ECHEBURÚA, K.S.E. Schizophrenia: Analysis and psychological treatment according to the clinical staging. **Actas Esp Psiquiatr**, v. 41, n. 1, p. 52-9, 2013.
196. SADDICHHA S.; MANJUNATHA N.; AMEEN S.; *et al.* Diabetes and schizophrenia – effect of disease or drug? Results from a randomized, double-blind, controlled prospective study in first-episode schizophrenia. **Acta Psychiatr Scand**, v. 117, v. 5, p. 342–7, 2008.
197. SADDICHHA, S.; KUMAR, R.; SUR, S. *et al.* First rank symptoms: concepts and diagnostic utility. **Afr J Psychiatry**, v. 13, p. 263-266, 2010.
198. SAHA, S.; CHANT, D.; WELHAM, J. *et al.* A Systematic Review of the Prevalence of Schizophrenia . **PLoS Medicine**, v. 2, n. 5, May 2005.
199. SANTOS, D.L.S. Da Psiquiatria Alienista ao Tratamento com Psicofármacos: Hospital Galba Velloso (1962 1970) (Apresentação de Trabalho/Comunicação). 2012.
200. SCHOEPF, D.; UPPAL, H.; POTLURI, R.; HEUN, R4. Physical comorbidity and its relevance on mortality in schizophrenia: a naturalistic 12-year follow-up in general hospital admissions. **Eur Psychiatry.**, v. 27, n. 1, p. 33-42, Jan 2012.
201. SECOLI, S.R.; PADILHA, K.G.; LITVOC, J. *et al.* Farmacoeconomia: perspectiva em ergen te no processo de tomada de decisão. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 10 (sup), p. 287-296, 2005.

202. SEEMAN P. Atypical antipsychotics: mechanism of action. *Can J Psychiatry*, v. 47, n. 1, p. 27-38, Feb 2002.
203. SEEMAN, P.; LEE, T. Antipsychotic drugs: direct correlation between clinical potency and presynaptic action on dopamine neurons. *Science*, v. 188, p. 1217–1219, 1975.
204. SHIMIZU, S. S.; MIZUGUCHI, Y.; OHNO, Y. Improving the Treatment of Schizophrenia: Role of 5-HT Receptors in Modulating Cognitive and Extrapyramidal Motor Functions. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*, v. 12, p. 861-869, 2013.
205. SIMON, A.E.; VELTHORST, E. *et al.* Ultra high-risk state for psychosis and non-transition: A systematic review. *Schizophrenia Research*, v. 132, p. 8–17, 2011.
206. SIMONS, C.J., WICHERS, M., DEROM, C., *et al.* Subtle gene-environment interactions driving paranoia in daily life. *Genes Brain Behav*, v. 8, n. 1, p. 5-12, 2009.
207. SIVKOV S.T.; AKABALIEV, V.H.; KALEVA, N.N. Comparative dermatoglyphic study of schizophrenic patients: evidence of the neurodevelopmental model of schizophrenia. *Folia Med (Plovdiv)*., v. 51, n. 3, p. 25–30, 2009 Sep.
208. SOUZA, JC; SOUZA N; MAGNA LA. Tempo médio de hospitalização e categorias diagnósticas em hospital psiquiátrico. *Bras Psiquiatr.*, v. 57, n. 2, p. 112-116, 2008.
209. STAHL SM. **Psicofarmacologia: bases neurocientíficas e aplicações práticas**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. p. 168-300.
210. STEFANIS, N.C., HENQUET, C., AVRAMOPOULOS, D. *et al.* COMT Val158Met moderation of stress-induced psychosis. *Psychol Med*, v. 37(11), 1651-1656. 2007.
211. SULLIVAN PF, KENDLER KS, NEALE MC. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a metaanalysis of twin studies. *Arch Gen Psychiatry*., v. 60, n. 12, p. 1187–1192, 2003.
212. SWARTZ, M.S., PERKINS, D.O., STROUP, T.S., *et al.* Effects of antipsychotic medications on psychosocial functioning in patients with chronic schizophrenia: findings from the NIMH CATIE study. *Am. J. Psychiatry*, v. 164, p. 428–436, 2007.
213. TAMMINGA CA. Partial dopamine agonists in the treatment of psychosis. *J Neural Transm.*, v. 109, p.411–420, 2002.

214. TANDON R, BELMAKER RH, GATTAZ WF. *et al.* World Psychiatric Association Pharmacopsychiatry Section statement on comparative effectiveness of antipsychotics in the treatment of schizophrenia. **Schizophr Res.**, v. 100, p.20–38, 2008.
215. TANDON, R., NASRALLAH, H.A., KESHAVAN, M.S. Schizophrenia, “Just the facts” 5. Treatment and prevention. **Schizophr. Res.**, v. 122, p. 1–23. 2010.
216. TAPP, A., KILZIEH, N., WOOD, A.E., *et al.* Depression in patients with schizophrenia during an acute psychotic episode. **Compr. Psychiatry**, v. 42, p. 314–318. 2001.
217. THARYAN P.; ADAMS CE. Electroconvulsive therapy for schizophrenia. **Cochrane Database Syst Rev.**, v. 18, n. 2, 2005 Apr.
218. VALENCIA, M.; FRESAN, A.; JUÁREZ, F. *et al.* Os efeitos benéficos da combinação farmacológica e psicossocial tratamento em remissão e resultado funcional em pacientes ambulatoriais com esquizofrenia. **J Psychiatr Res.**, v. 47, n. 12, p. 1886-1892, 2013 Dec.
219. VAN DER GAAG, M.; HOFFMAN, T.; REMIJSSEN, M. The five-factor model of the Positive and Negative Syndrome Scale II: A ten-fold cross-validation of a revised model. **Schizophrenia Research**, v. 85, p. 280–287, 2006.
220. VAN OS J. Are psychiatric diagnoses of psychosis scientific and useful? The case of schizophrenia. **J Ment Health**, v. 19, p. 305-17, 2010.
221. VAN OS J.; HANSEN M.; BIJL RV.; VOLLEBERGH W. Prevalence of psychotic disorder and community level of psychotic symptoms: an urban-rural comparison. **Arch Gen Psychiatry.**, v. 58, p. 663-668, 2001.
222. VAN OS, J.; SHAM, P., Gene-environment interactions. In: Murray, R.M., Jones, P.B., Susser, E., *et al.* (Eds.), **The Epidemiology of Schizophrenia**. Cambridge University Press, Cambridge, p. 235–254. 2003.
223. VAN WINKEL, R., HENQUET, C., ROSA, A. *et al.* Evidence that the COMT(Val158Met) polymorphism moderates sensitivity to stress in psychosis: an experience-sampling study. **Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet** v. 147B, n. 1, p. 10-17. 2008.
224. VAN WINKEL, R., STEFANIS, N.C., MYIN-GERMEYS, I., Psychosocial stress and psychosis. A review of the neurobiological mechanisms and the evidence for gene-stress interaction. **Schizophr Bull**, v. 34, n.6, p. 1095-1105. 2008.



225. VELLIGAN DI, LAM YW, GLAHN DC, *et al.* Defining and assessing adherence to oral antipsychotics: a review of the literature. **Schizophr Bull.**, v. 32, n. 4, p. 724–742, 2006.
226. VELTHORST, E.; NIEMAN, D.H.; BECKER, H.E. Baseline differences in clinical symptomatology between ultra high risk subjects with and without a transition to psychosis. **Schizophrenia Research**, v. 109, p. 60–65, 2009.
227. VILLAGRÁN JM, LUQUE R. **Asociaciones de antipsicóticos en la práctica clínica: una revisión crítica**. Barcelona: Prous Science; 2007.
228. WAHLBECK K.; CHEINE M, ESSALI MA A. clozapina contra neurolépticos típicos para a esquizofrenia. **Cochrane Syst Rev.**, n. 2, 2000.
229. WALKER E.; KESTLER L.; BOLLINI A, *et al.*: Schizophrenia: Etiology and course. **Annu Rev Psychol**, v. 55, p.401-430, 2004.
230. WATANABE-GALLOWAY, S.; ZHANG, W. Analysis of U.S. Trends in Discharges From General Hospitals for Episodes of Serious Mental Illness, 1995–2002. **Psychiatric Services**, v. 58, n. 4, April 2007.
231. WEINBERG, SM.; JENKINS, EA.; MARAZITA, ML. *et al.* Minor physical anomalies in schizophrenia: a meta-analysis. **Schizophr Res.**, v. 89, n. 1-3p. 72–85, 2007 Jan.
232. WHO-AIMS Report on Mental Health System in Brazil, WHO and Ministry of Health, Brasília, Brazil, 2007.
233. WIRSHING D. Schizophrenia and obesity: impact of antipsychotic medications. **J Clin Psychiatry.**, v. 65(Suppl 18), p. 13-26, 2004.
234. WITTCHEN H.U.; ESSAU C.A.; VON ZERSSEN D. *et al.* Lifetime and sixmonth prevalence of mental disorders in the Munich Follow-Up Study. **Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.**, v. 241, p. 247-258, 1992.
235. *World Health Organization – WHO. International Classification of Diseases (ICD)*. 10th revision. Geneva. 1992.
236. *World Health Organization – WHO. Mental Healt: Schizophrenia*. Disponível em: http://www.who.int/mental_health/management/schizophrenia/en/ Acesso em: 05 de junho de 2015.
237. WRAY, N.R.; GOTTESMAN, I.I. Using summary data from the Danish National Registers to estimate heritabilities for schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder. **Frontiersin Genetics Applied Genetic Epidemiology**, v. 3, n. 118, July 2012.

238. WU, E.Q.; BIRNBAUM, H.G.; SHI, L. *et al.* The economic burden of schizophrenia in the United States in 2002. **J Clin Psychiatry**, v. 66, n.9, p. 1122-1129, 2005.
239. YANG S.L.; QIAN M.C.; LU W. *et al.* Cost of treating medical conditions in psychiatric inpatients in Zhejiang, China. **Shanghai Archives of Psychiatry.**, v. 23, n. 6, p. 329–337, 2011.
240. ZANETTI M, E. H. Esquizofrenia e outros transtornos psicóticos. In.: Alvarenga PG, Guerra de Andrade A, Eds. **Fundamentos em Psiquiatria**. Barueri: Manole; 2008, p.190-225.
241. ZHANG Z.; ZHAI J.; *et al.* Cost-effectiveness analysis of psychosocial intervention for early stage schizophrenia in China: a randomized, one-year study. **BMC psychiatry.**, v. 14, p. 212, 2014.
242. ZHU B, ASCHER-SVANUM H, FARIES DE. *et al.* Cost of antipsychotic polypharmacy in the treatment of schizophrenia. **BMC Psychiatry.**, v. 4, p. 19-29, 2008.

ANEXO A - FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS

UF <i>m</i> G		Universidade Federal de Minas Gerais Grupo de pesquisas em economia da saúde da FHEMIG Formulário de Coleta de Dados		FHEMIG FARMACIA HOSPITALAR
Instituição: (1) HGV (2) IRS (3) CHPB			Nº do Prontuário:	
PERFIL SÓCIO-DEMOGRÁFICO				
1. Nome completo:				
2. Data de nascimento: ____/____/____		3. Sexo: (1)M (2)F	4. Naturalidade/UF:	
5. Bairro de moradia:			6. Município de moradia/UF:	
7. CPF/ID:			8. CNS:	
9. Escolaridade: (1) Analfabeto (2) 1º grau incompleto (3) 1º grau completo (4) 2º grau incompleto (5) 2º grau completo (6) Superior incompleto (7) Superior completo (7) N.I.			10. Estado Civil: (1) Solteiro (2) Casado (3) Separado judicialmente /desquitado/divorciado (4) Viúvo (5) N. I.	
11. Nome da mãe:				
12. Ocupação atual:				
PERFIL CLÍNICO				
13. Diagnóstico Principal (CID 10): (1) F20.0 Esquizofrenia paranoide (2) F20.1 Esquizofrenia hebefrênica (3) F20.2 Esquizofrenia catatônica (4) F20.3 Esquizofrenia indiferenciada (5) F20.4 Depressão pós-esquizofrênica (6) F20.5 Esquizofrenia residual (7) F20.6 Esquizofrenia simples (8) F20.8 Outras esquizofrenias (9) F20.9 Esquizofrenia não especificada			14. Tipo de internação: (1) Voluntária (2) Involuntária (3) Compulsória por decisão judicial (4) Compulsória por motivo clínico (5) N.I.	
16. Uso de drogas: (1) Etilismo (2) Tabagismo (3) Uso de Maconha (4) Uso de Cocaína (5) Não usa (6) N.I. (6) Outras drogas: _____			15. Tempo de doença: ____ dias <u>ou</u> ____ ano () N.I. () 1º surto	
17. Co-morbidades: _____ (1) Não tem (2) N.I.				
PERFIL TERAPEUTICO				
18. Solicita alteração ou adição de atípico? (1) Sim (2) Não			Data: ____/____/____	
18.1 Medicamento:				
18.2 Motivo: _____ _____				

ANEXO B - PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO – COLETA DE DADOS

	PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO DA COLETA DE DADOS UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS FUNDAÇÃO HOSPITALAR DO ESTADO DE MINAS GERAIS	
Elaborado por: Laise Sofia de Macedo Rodrigues		Aprovador por: Cristina Mariano Ruas
Página 01 de 04		
<u>INTRODUÇÃO</u>		
<p>Importante problema de saúde pública em países desenvolvidos e em via de desenvolvimento, a esquizofrenia é um grupo de distúrbios cerebrais caracterizada por sintomas como alucinações, delírios, comunicação desorganizada, mau planejamento, redução da motivação, e afeto embotado. Apesar da incidência do transtorno ser relativamente baixo (valor médio de 15,2 por 100.000 pessoas por ano), a condição é uma das principais contribuintes para a carga global de doença (SAHA <i>et al.</i>, 2005). A doença é responsável por 25% das internações psiquiátricas no Brasil. Altos custos são dependidos pelo sistema público de saúde tanto com o tratamento ambulatorial, que incluem o tratamento-dia em clínicas especializadas e os neurolépticos típicos e atípicos; quanto com o tratamento hospitalar (Brasil, 2002).</p> <p>A análise de prontuários de pacientes com uma determinada doença possibilita o levantamento de dados e a retroalimentação do sistema, fator importante para o seu aprimoramento (Pereira, 1995). Sendo assim, será construída uma coorte histórica dos pacientes internados no Hospital Galba Veloso (HGV), no Centro Hospitalar Psiquiátrico de Barbacena (CHPB) e no Instituto Raul Soares (IRS) no período de 2010 a 2013, com diagnóstico definido pelo médico em prontuário de esquizofrenia crônica (CID-10). A coleta de dados junto aos prontuários clínicos terá como objetivo descrever o perfil sócio demográfico, clínico e terapêutico dos pacientes internados nas instituições participantes do estudo.</p>		
<u>OBJETIVO</u>		
<p>Este Procedimento Operacional Padrão, tem como objetivo a padronização da informação a ser coletada dos internados nos anos de 2010, 2011, 2012 e 2013, sob diagnóstico de Esquizofrenia definido pelo médico a partir dos Prontuários Clínicos do HGV, CHPB e IRS.</p>		
<u>RESPONSABILIDADES</u>		
<p>As alunas de mestrado, Laise Sofia de Macedo Rodrigues e Cynthia Carolina Duarte Andrade irão liderar e coordenar as coletas de dados no Hospital Galba Veloso e no Instituto Raul Soares, respectivamente, junto aos estagiários e servidores cedidos pelas instituições e participantes do projeto. No Centro Hospitalar Psiquiátrico de Barbacena, as coletas serão coordenadas pelo Psiquiatra do Centro Hospitalar Psiquiátrico de Barbacena e</p>		

**PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO
DA COLETA DE DADOS
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FUNDAÇÃO HOSPITALAR DO ESTADO DE MINAS GERAIS**

Elaborado por: Laíse Sofia de Macedo Rodrigues

Aprovador por: Cristina Mariano Ruas

Página 02 de 04

Professor assistente da Faculdade de Medicina de Barbacena, Carlos Eduardo Leal Vidal, e executadas pelos alunos voluntários da Faculdade de Medicina de Barbacena.

PERÍODO DA COLETA DE DADOS

A coleta de dados será iniciada no mês de Abril de 2014 com previsão de término para Dezembro de 2014.

MATERIAIS DE COLETA

Formulário de coleta de dados elaborado por este grupo de pesquisa;

Relação de pacientes diagnosticados esquizofrênicos, internados no período de 2010 a 2013 (se disponível na Instituição);

Caneta;

Prontuário Clínico disponibilizado pela Instituição;

DESCRIÇÃO DAS ATIVIDADES

- 1) No cabeçalho, assinalar a Instituição de coleta e o número do prontuário.
- 2) Perfil Sócio-demográfico:

As variáveis contidas no perfil sócio-demográficas se encontram na Ficha de Acolhimento da unidade de coleta, que de forma sequencial possuem as seguintes informações a serem coletadas do paciente:

1. Nome Completo: Transcrever o nome completo do paciente internado. Se não couber, o primeiro e último nome por extenso e o restante abreviar;
2. Data de Nascimento: ex.: 23/08/1987;
3. Sexo: Assinalar item (1) M, se homem ou item (2) F, se mulher;
4. Naturalidade: Transcrever a cidade e o estado de origem do paciente;
5. Bairro de Moradia: Transcrever o bairro que encontra a residência do paciente;
6. Município de moradia/UF: Transcrever o município e o estado que encontra a residência do paciente;

**PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO
DA COLETA DE DADOS
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FUNDAÇÃO HOSPITALAR DO ESTADO DE MINAS GERAIS**

Elaborado por: Laíse Sofia de Macedo Rodrigues

Aprovador por: Cristina Mariano Ruas

Página 03 de 04

7. CPF/ID: Transcrever o Cadastro de Pessoa Jurídica ou a Identidade Digital do paciente;
8. CNS: Transcrever o número do Cartão Nacional de Saúde do paciente;
9. Escolaridade: Assinalar o nível de escolaridade declarado pelo paciente. Quando não declarado, assinalar item (7);
10. Estado Civil: Assinalar o estado civil declarado pelo paciente. Quando não declarado, assinalar item (7);
11. Nome da Mãe: Transcrever o nome da mãe do paciente.
12. Ocupação Atual: Transcrever a atividade atual do paciente.

Quando não possuir a informação dos dados acima a serem transcritos, preencher o campo com: N.I. (Não Informado).

3) Perfil Clínico:

As variáveis contidas no perfil clínico podem ser encontradas tanto na Ficha de Acolhimento, quanto ao longo da descrição da condição clínica do paciente realizada pela equipe de enfermagem adicionada ao Prontuário Clínico.

13. Diagnóstico Principal (CID-10): Assinalar o diagnóstico definido pelo médico de acordo com a Classificação Internacional de Doenças. Observar o diagnóstico dado na conduta final do médico (alta) ou definido no último acolhimento do paciente na instituição, se mais de uma internação. Caso o CID se encontra de forma incompleta (p.ex. F20 – sem o segunda unidade definindo o tipo), assinalar item (9) F20.9 Esquizofrenia não especificada.
14. Tipo de internação: Assinalar o tipo de internação declarado pela Instituição. Se não houver tal informação, assinalar item (7);
15. Tempo de doença: Preencher quantos dias ou anos o paciente teve o seu primeiro surto, independente se o diagnóstico inicial foi esquizofrenia, já que, a maioria das vezes, o médico requer maior observação para o diagnóstico da doença.
16. Uso de drogas: Assinalar as alternativas (podendo ser mais de uma) quanto ao uso de drogas pelo paciente. Se declarado não usuário assinalar item (5); se não possuir essa informação assinalar item (6); caso declare utilizar outra droga não descrita no formulário, preencher o campo "Outras drogas".
17. Comorbidades: Preencher o campo com a comorbidade declarada. Se declarado nenhuma, assinalar item (1); se não possuir tal informação no prontuário, assinalar item (2).

**PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO
DA COLETA DE DADOS
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FUNDAÇÃO HOSPITALAR DO ESTADO DE MINAS GERAIS**

Elaborado por: Laíse Sofia de Macedo Rodrigues

Aprovador por: Cristina Mariano Ruas

Página 04 de 04

4) Perfil Terapêutico:

As variáveis contidas no Perfil Terapêutico dizem a respeito da terapia medicamentosa que o prescritor definiu para o paciente. Estas informações se encontram na Ficha de Receituário ou no próprio receituário médico.

18. Solicita a alteração ou adição de atípico. Assinalar se houve uso de atípico. Se o paciente não tiver sido submetido à terapia com atípicos, assinalar item (2) e preencher com N.I. os itens (18.1) e (18.2).

19. Internação: Assinalar como 'primeira internação' se a internação participante da pesquisa (2010-2013) foi a primeira do paciente. Assinalar "reinternação" se antes dessa internação, que entrará no estudo, tenha tido outra(s) anteriores motivados pela doença/sintomas, mesmo datadas antes de 2010. Sendo assim, se a última internação tiver sido no hospital da coleta, ok, só assinalar, se não, ou seja, tiver tido internação em outra instituição, anotar qual.

20. Internação e Alta: Preencher a data de internação e de alta do paciente. Preencher os medicamentos utilizados no ato da internação pela Instituição – na coluna do item (20.1) e a última prescrição do paciente na Instituição – na coluna do item (20.2).

- Campo MEDICAMENTO: Transcrever o nome (comercial ou DCB) do medicamento. Ser fiel ao escrito na prescrição, não interpretar a prescrição. Ex.: Haldol ou Haloperidol.

- Campo APRESENTAÇÃO: Transcrever a apresentação do medicamento (unidade posológica e via de administração). Ex.: 5mg/mL – I.M. ou 2mg - comprimido

- CAMPO POSOLOGIA: Transcrever o esquema terapêutico. Ex.: 1 – 1 – 0 .

20.3 Reações Adversas: Preencher as reações adversas relatadas ao longo do Prontuário. Se possível, indicar o medicamento identificado como causa.

Se o paciente teve episódios de reinternação, dar continuidade no preenchimento do formulário. Para cada internação uma tabela deverá ser preenchida em ambos os lados (20.1 e 20.2)

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Portaria SAS/MS nº 846, de 31 de outubro de 2002. Protocolo clínico e Diretrizes Terapêuticas para a esquizofrenia refratária: risperidona, clozapina, quetiapina, ziprazidona e olanzapina.
2. PEREIRA, Maurício Gomes. Epidemiologia: teoria e prática. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1995.
3. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. PLoS Med. 2005 May;2(5):e141. Epub 2005 May 31.

ANEXO C - PARECER TÉCNICO DE APROVAÇÃO DA FHEMIG



DIGEPE – Gerência de Ensino e Pesquisa
gerencia.pesquisa@fhemig.mg.gov.br - (31) 3239-9545

PARECER TÉCNICO 031/2012

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

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

Ilmo. Coordenador do NAP / ADC,

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

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

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

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

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

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

Atenciosamente,

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

Plataforma Brasil - Ministério da Saúde

Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais - FHEMIG

PROJETO DE PESQUISA

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

Pesquisador: Cristina Mariano Ruas Brandão

Versão: 1

Instituição: Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
- FHEMIG

CAAE: 01934812.8.0000.5119

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Número do Parecer: 9148

Data da Relatoria: 27/03/2012

Apresentação do Projeto:

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

Objetivo da Pesquisa:

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

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

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

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

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

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

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

Recomendações:

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

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

- O estudo pode ser realizado sem restrições.

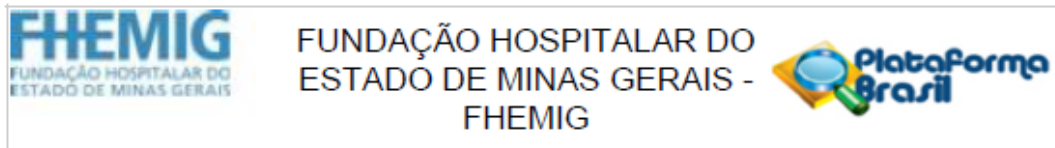
BELO HORIZONTE, 28 de Março de 2012


Vanderson Assis Romualdo
Coordenador

Assinado por  Comissão de Ética em Pesquisa / FHEMIG

Vanderson Assis Romualdo

ANEXO D - PARECER TÉCNICO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

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

Pesquisador: Cristina Mariano Ruas Brandão

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 01934812.8.0000.5119

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

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 491.925

Data da Relatoria: 12/12/2013

Apresentação do Projeto:

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

Objetivo da Pesquisa:

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

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

- RISCOS: o estudo apresenta baixos riscos, pois se baseia em coleta de dados via prontuários e não há intervenção.

- BENEFÍCIOS: não há benefícios diretos para os pacientes envolvidos, mas há benefícios para a comunidade científica em geral e para a FHEMIG.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

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

Endereço: Alameda Vereador Álvaro Celso, 100
Bairro: Bairro Santa Efigênia **CEP:** 30.150-260
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3239-9552 **Fax:** (31)3239-9532 **E-mail:** cep@fhemig.mg.gov.br



FUNDAÇÃO HOSPITALAR DO
ESTADO DE MINAS GERAIS -
FHEMIG



Continuação do Parecer: 491.925

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

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

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

Recomendações:

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

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

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

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

BELO HORIZONTE, 12 de Dezembro de 2013

Assinador por:
Vanderson Assis Romualdo
(Coordenador)

Endereço: Alameda Vereador Álvaro Celso, 100
Bairro: Bairro Santa Efigênia **CEP:** 30.150-280
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3239-9552 **Fax:** (31)3239-9532 **E-mail:** cep@fhemig.mg.gov.br