



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
Centro de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Farmácia

LEANDRO MENDONÇA LINDNER

**ESTUDO DE CUSTO-UTILIDADE DOS ANTIPSICÓTICOS
HALOPERIDOL, RISPERIDONA E OLANZAPINA PARA O
TRATAMENTO DA ESQUIZOFRENIA SOB A PERSPECTIVA DO
SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE EM SANTA CATARINA, 2006.**

FLORIANÓPOLIS

2007

LEANDRO MENDONÇA LINDNER

**ESTUDO DE CUSTO-UTILIDADE DOS ANTIPSICÓTICOS
HALOPERIDOL, RISPERIDONA E OLANZAPINA PARA O
TRATAMENTO DA ESQUIZOFRENIA SOB A PERSPECTIVA DO
SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE EM SANTA CATARINA, 2006.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Farmácia.

Área de concentração: Fármaco-Medicamentos.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Marení Rocha Farias

Co-Orientador: Prof. Dr. Antônio Carlos Estima Marasciulo

FLORIANÓPOLIS

2007

Lindner, Leandro Mendonça

Estudo de custo-utilidade dos antipsicóticos haloperidol, risperidona e olanzapina para o tratamento da esquizofrenia sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde em Santa Catarina, 2006./ Leandro Mendonça Lindner. Florianópolis, 2007. XX p.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Farmácia, 2007.

1. Avaliação econômica de medicamentos; 2. Esquizofrenia; 3. Antipsicóticos; 4. Centro de Atenção Psicossocial; 5. Custo-utilidade.

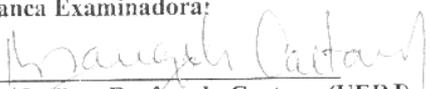
**“Estudo de custo-utilidade dos
antipsicóticos Haloperidol,
Risperidona e Olanzapina para o
tratamento da Esquizofrenia sob a
perspectiva do Sistema Único de
Saúde em Santa Catarina, 2006”.**

POR

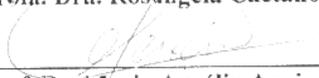
Leandro Mendonça Lindner

Dissertação julgada e aprovada em
sua forma final pelo Orientador e
membros da Banca Examinadora,
composta pelos Professores Doutores:

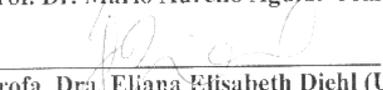
Banca Examinadora:



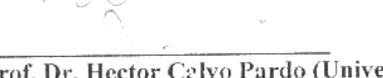
Prof.ª. Dra. Rosângela Caetano (UERJ)



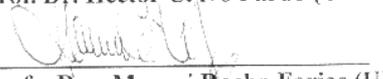
Prof. Dr. Mario Aurélio Aguiar Teixeira (HU-UFSC)



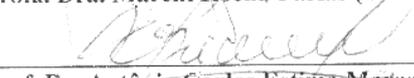
Prof.ª. Dra. Eliana Elisabeth Diehl (UFSC – Membro Titular)



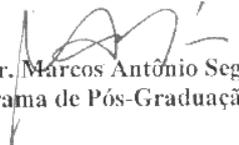
Prof. Dr. Hector Celvo Pardo (Universidade de Southamptom)



Prof.ª. Dra. Marení Rocha Farias (UFSC – Orientadora)



Prof. Dr. Antônio Carlos Estima Marasciulo (UFSC – Co-orientador)


Prof. Dr. Marcos Antônio Segatte Silva
Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Farmácia da UFSC

Florianópolis, 14 de maio de 2007.

Dedico este trabalho:

À minha mulher e companheira Laura, pelo seu amor e também pela paciência e tolerância durante as ausências na realização do presente trabalho. Aos meus pais Alfredo e Carla e aos meus irmãos Felipe, Mariana e Tainá que me transmitem confiança, fraternidade, amor e muitos outros valores dos quais, no mundo, tantos precisam.

Agradecimentos

A realização do mestrado foi um período rico em aprendizado e também de profundas transformações na minha vida pessoal e profissional.

As pessoas com quem convivi durante esse período foram importantes para o meu aperfeiçoamento, sobretudo pela troca de idéias, apoio e incentivo, que muito me auxiliaram a concluir essa pesquisa. Por isso, a todas essas pessoas e às instituições que me acolheram, meus sinceros agradecimentos.

À Prof^ª. Mareni, minha orientadora, que soube me ensinar o rigor do texto científico e me apontou rumos, sem a qual não teria levado a cabo esta dissertação.

Ao Prof. Antônio Carlos, meu co-orientador, pela sua amizade e incentivo que me impulsionaram na busca por realizar um trabalho sério e aprofundado.

A todos os colegas da DIAF que estiveram presentes durante esta caminhada. Em especial ao Rodrigo, José Miguel, Rosana, Januária, Maria Eduarda, Fabiola, José Paulo Drummond, Orlando, Kárin, Carine e Marina, pelas discussões enriquecedoras e risos constantes, no meio de tantos trabalhos buscando uma sociedade melhor.

Aos psiquiatras Geder Gross e Eduardo Pimentel e aos residentes em psiquiatria que passaram pelo CAPS II Policlínica Central de Florianópolis durante o período da pesquisa, todos fundamentais para a realização deste trabalho.

Aos amigos Rafael, Israel e Leonardo pela acolhida e apoio na reta final desta dissertação.

Agradeço a todos os professores, colegas farmacêuticos, familiares e amigos que porventura não foram citados, mas contribuíram de alguma maneira para a execução deste trabalho.

Ao CNPq pelo apoio financeiro, cedido através do Edital MCT-CNPq/MS-SCTIE-DECIT/CT-Saúde - nº 36/2005.

Sumário

Sumário.....	7
Lista de tabelas	11
Lista de figuras.....	14
Lista de siglas e abreviaturas.....	15
Apresentação.....	17
Resumo.....	18
Abstract.....	19
I - Introdução	20
1 Objetivo geral	23
2 Objetivos Específicos.....	23
II - Revisão bibliográfica	25
1 Contextualização histórica	25
2 Centros de Atenção Psicossociais (CAPS).....	30
3 Esquizofrenia.....	34
4 Tratamento farmacológico da esquizofrenia	36
5 Avaliação Econômica de Medicamentos.....	45
5.1 Definição do objetivo e do contexto do estudo	47
5.2 Seleção e definição das alternativas a serem avaliadas	47
5.3 Definição da perspectiva do estudo.....	48
5.4 Eleição do método de avaliação	48
5.4.1 Análise de custo-minimização	48
5.4.2 Análise de custo-efetividade.....	49
5.4.3 Análise de custo-utilidade.....	49
5.4.4 Análise de custo-benefício.....	50
5.5 Estimativa dos custos	51
5.6 Levantamento dos desfechos esperados	52
5.7 Análise de decisão clínica.....	54
5.7.1 Modelos de Markov	55

5.8	Apresentação dos resultados de estudos de avaliação econômica	56
5.9	Ajuste temporal (desconto)	58
5.10	Análise de sensibilidade	58
III	Perfil dos pacientes com diagnóstico de esquizofrenia atendidos no CAPS II Policlínica Central de Florianópolis	60
1	Introdução	60
2	Objetivos	62
2.1	Objetivo geral	62
2.2	Objetivos específicos	62
3	Métodos	62
3.1	Crterios de inclusão	62
3.2	Coleta dos dados	63
3.3	Aspectos éticos	63
4	Resultados	63
4.1	Descrição do CAPS	63
4.2	Características dos pacientes	65
5	Discussão	68
6	Considerações finais	71
IV	Tratamento farmacológico da esquizofrenia no CAPS II Policlínica Central de Florianópolis	73
1	Introdução	73
2	Objetivos	77
2.1	Objetivo geral	77
2.2	Objetivos específicos	77
3	Métodos	78
3.1	Crterios de inclusão	78
3.2	Coleta dos dados	78
3.3	Aspectos éticos	79
4	Resultados	79
5	Discussão	87

6	Considerações finais	96
V	- Avaliação de custo-utilidade dos antipsicóticos haloperidol, risperidona e olanzapina no tratamento da esquizofrenia	99
1	Introdução	99
2	Objetivos	101
2.1	Objetivo geral.....	101
2.2	Objetivos específicos	101
3	Métodos	102
3.1	Descrição da avaliação econômica	102
3.2	População.....	102
3.3	Horizonte temporal	102
3.4	Descrição da construção dos modelos	103
3.4.1	Probabilidade de suicídio.....	105
3.4.2	Probabilidade de descontinuação.....	106
3.4.3	Probabilidade de recaída.....	108
3.4.4	Probabilidade de hospitalização após recaída	109
3.5	Medidas de desfechos.....	110
3.6	Identificação dos recursos consumidos	111
3.7	Valoração dos recursos	112
3.8	Medida e quantificação dos recursos consumidos	114
3.9	Análise dos dados	117
3.9.1	Análise de sensibilidade	118
4	Resultados	121
4.1	Modelo de Árvore de decisão para três meses.....	121
4.2	Análise de sensibilidade para o modelo de três meses	124
4.3	Modelo de Markov	125
4.3.1	Probabilidades de cada paciente receber a medicação antipsicótica em cada cenário do modelo	125
4.4	Custo-Utilidade dos cenários avaliados no modelo de Markov	129
4.5	Análise de sensibilidade do modelo de Markov.....	130

5	Discussão.....	133
5.1	Limites do modelo.....	140
6	Considerações finais.....	142
VI	Considerações finais.....	145
	Referências:.....	149
	Apêndices.....	162
1	Apêndice 1 – Questionário do perfil dos pacientes.....	162
2	Apêndice 2 – Modelo de árvore de decisão.....	164
3	Apêndice 3 - Modelo de Markov.....	165
	Anexos.....	168
1	Anexo 1 - Parecer do comitê de ética.....	168
2	Anexo 2 – Fluxograma de tratamento da esquizofrenia definido pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (MS, 2002).	170

Lista de tabelas

Tabela 1 - Principais antipsicóticos de primeira geração, segundo Lehman e colaboradores (2004).	38
Tabela 2: Principais antipsicóticos de segunda geração, segundo Lehman e colaboradores (2004).	40
Tabela 3: Caracterização dos pacientes atendidos no CAPS II Policlínica Central no período de 04/07/06 a 04/09/2006, segundo a procedência e local de residência.	66
Tabela 4: Caracterização dos pacientes atendidos no CAPS-II – Policlínica Central no período de 04/07/2006 a 04/09/2006, segundo o gênero.....	66
Tabela 5: Caracterização dos pacientes atendidos no CAPS-II – Policlínica Central, segundo a idade dos pacientes no momento da inscrição.	67
Tabela 6: Tempo de acompanhamento dos pacientes no CAPS-II – Policlínica Central.....	67
Tabela 7: Caracterização dos pacientes atendidos no CAPS-II – Policlínica Central no período de 04/07/2006 a 04/09/2006, segundo o exercício de atividade profissional e o estado civil.....	68
Tabela 8: Elenco dos medicamentos da Saúde Mental pactuado pela CIB /SC... 74	
Tabela 9: Número de pacientes recebendo os antipsicótico avaliados, atendidos no CAPS II Policlínica Central de Florianópolis no período de 04/07/2006 a 04/09/2006.	80
Tabela 10: Tempo médio de acompanhamento no CAPS desde a inscrição até o momento da avaliação por antipsicótico estudado.....	81
Tabela 11: Análise da dose utilizada de cada antipsicótico pelos pacientes atendidos no ambulatório de esquizofrenia do CAPS II Policlínica Central de Florianópolis.	82
Tabela 12: Medicação complementar prescrita ao tratamento com haloperidol em pacientes atendidos no ambulatório de esquizofrenia do CAPS II Policlínica Central de Florianópolis.	83
Tabela 13: Medicação adicional prescrita aos pacientes recebendo olanzapina em pacientes atendidos no ambulatório de esquizofrenia do CAPS II Policlínica Central de Florianópolis.	84
Tabela 14: Medicação adicional prescrita aos pacientes recebendo clozapina em pacientes atendidos no ambulatório de esquizofrenia do CAPS II Policlínica Central de Florianópolis.	85
Tabela 15: Medicação adicional prescrita aos pacientes recebendo risperidona em pacientes atendidos no ambulatório de esquizofrenia do CAPS II Policlínica Central de Florianópolis.	85

Tabela 16: Medicação adicional prescrita aos pacientes recebendo ziprazidona em pacientes atendidos no ambulatório de esquizofrenia do CAPS II Policlínica Central de Florianópolis.	86
Tabela 17: Medicação complementar prescrita ao tratamento com antipsicóticos de segunda geração em pacientes atendidos no ambulatório de esquizofrenia do CAPS II Policlínica Central de Florianópolis.....	87
Tabela 18: Número de pacientes atendidos no Programa de Medicamentos Excepcionais recebendo antipsicóticos de segunda geração em Santa Catarina em Janeiro de 2007.....	88
Tabela 19: Probabilidade de suicídio Ciclos 0-8 (PALMER et al., 2002; ALMOND, O'DONNELL, 2000; PALMER et al., 1998; COHEN, 1990).	106
Tabela 20: Probabilidade de descontinuação de tratamento utilizada em cada ciclo do modelo de Markov (PALMER et al., 2002)	107
Tabela 21: Probabilidade de recaída para cada ciclo do modelo segundo antipsicótico utilizado (BAGNALL et al., 2003).....	109
Tabela 22: Probabilidade de internação hospitalar após recaída, ciclos 0-20 (BAGNALL et al., 2003).....	110
Tabela 23: Utilidades atribuídas aos estados nos modelos propostos a partir de dados da literatura (GLENNIE, 1997.....)	111
Tabela 24: Valores unitários pagos pela SES/SC pela medicação utilizada no CAPS, ano-base 2006.....	113
Tabela 25: Dose média e custo do tratamento medicamentoso calculado para os pacientes atendidos no CAPS II Policlínica Central de Florianópolis.....	116
Tabela 26: Custo mensal das consultas com médico psiquiatra a partir dos dados levantados dos prontuários dos pacientes do CAPS II Policlínica Central de Florianópolis, calculados segundo a Tabela SIA/SUS (2006).	117
Tabela 27: Valores de utilidade empregados na análise de sensibilidade (GLENNIE, 1997; BAGNALL et al., 2003).	119
Tabela 28: Valores utilizados na análise de sensibilidade para os custos no modelo	120
Tabela 29: Valores utilizados na análise de sensibilidade para a probabilidade de abandono ao tratamento com haloperidol (PALMER et al., 2002; ALMOND; O'DONNELL, 2000; PALMER et al., 1998; TOLLEFSON et al., 1997; TRAN, et al., 1997).	120
Tabela 30: Valores utilizados na análise de sensibilidade para a probabilidade de abandono ao tratamento com risperidona (PALMER et al., 2002; ALMOND; O'DONNELL, 2000; PALMER et al., 1998; TOLLEFSON et al., 1997; TRAN, et al., 1997).	121
Tabela 31: Valores utilizados na análise de sensibilidade para a probabilidade de abandono ao tratamento com olanzapina (PALMER et al., 2002; ALMOND;	

O'DONNELL, 2000; PALMER et al., 1998; TOLLEFSON et al., 1997; TRAN, et al., 1997).	121
Tabela 32: Resultados de custos e utilidades estimados pelo modelo de árvore de decisão num período de três meses para os antipsicóticos haloperidol, risperidona e olanzapina:	122
Tabela 33: Resultados da análise de sensibilidade do modelo de árvore de decisão para três meses, com mudanças nas variáveis:	124
Tabela 34: Resultados de custos e AVAQ do modelo de Markov no período de cinco anos para pacientes que iniciam o modelo com haloperidol, risperidona ou olanzapina:	129
Tabela 35: Resultados da análise de sensibilidade do modelo de Markov utilizando-se o menor valor estimado da probabilidade da descontinuação do tratamento nos três cenários.	132
Tabela 36: Resultados do modelo de Markov com alteração na seqüência de troca de medicação na opção de início do tratamento com risperidona.	133
Tabela 37: Preço unitário da medicação utilizado no modelo e no mercado dos Estados Unidos da América em dólar (23/03/2007).	136
Tabela 38: Custo de aquisição da medicação utilizada nos modelos referente a três meses de tratamento.	137

Lista de figuras

Figura 1: representação esquemática de árvore de decisão (adaptado de GRAF VON DER SCHULEMBURG; KIELHORN; ANTOÑANZAS, 2002).	54
Figura 2: Plano de custo-efetividade (VILLAR, 1995).	57
Figura 3: Representação esquemática da seqüência de eventos associada ao tratamento.	104
Figura 4: Análise de probabilidade do modelo de Markov para pacientes que iniciam o tratamento com haloperidol.	126
Figura 5: Análise de probabilidade do modelo de Markov para pacientes que iniciam o tratamento com risperidona.	127
Figura 6: Análise de probabilidade do modelo de Markov para pacientes que iniciam o tratamento com olanzapina.	128
Figura 7: Análise de sensibilidade do impacto do custo do antipsicótico olanzapina nas relações de custo-utilidade de cada cenário avaliado no modelo de Markov.	131

Lista de siglas e abreviaturas

APAC – Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade/Custo

APG – Antipsicótico de primeira geração

ASG – Antipsicótico de segunda geração

AVAQ – Anos de Vida Ajustados pela Qualidade

BPRS – *Brief Psychiatric Rating Scale*

CAPS – Centro de Atenção Psicossocial

CIB – Comissão Intergestora Bipartite

CID 10 – Décima edição da Classificação Internacional das Doenças

DIAF – Diretoria de Assistência Farmacêutica

DSM-IV – Quarta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais

ECR – Ensaio clínico randomizado

ICER – Razão de custo-efetividade incremental

ICUR – Razão de custo-utilidade incremental

MS – Ministério da Saúde

NHS – *National Health Institute*

NICE – *National Institute for Clinical Excellence*

OMS – Organização Mundial da Saúde

OPAS – Organização Pan-Americana de Saúde

PANSS – *Positive and Negative Syndrome Scale*

QALY – *Quality Adjusted Life Years*

QOL – Quality of Life

SES/SC – Secretaria de Estado de Saúde de Santa Catarina

SIA/SUS – Sistema de Informações Ambulatoriais do Sistema Único de Saúde

SIH/SUS – Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde

SP – São Paulo

SUS – Sistema Único de Saúde

Apresentação

Na presente dissertação foi realizado um estudo de custo-utilidade dos antipsicóticos haloperidol, risperidona e olanzapina no tratamento da esquizofrenia, a partir de dados coletados nos prontuários de pacientes atendidos no Centro de Atenção Psicossocial (CAPS) II - Policlínica Central de Florianópolis. Este trabalho está estruturado na forma de capítulos.

No primeiro capítulo é apresentada uma breve introdução ao tema, com os fatores que motivaram a realização da dissertação e os objetivos a serem alcançados. O segundo capítulo traz uma revisão bibliográfica, constituída de uma contextualização histórica sobre a esquizofrenia com a estruturação legal da saúde mental no Brasil e a regulamentação dos Centros de Atenção Psicossociais (CAPS), de aspectos epidemiológicos e da evolução do tratamento farmacológico da esquizofrenia, e por fim de aspectos gerais da metodologia dos estudos de avaliação econômica de medicamentos.

Os capítulos três, quatro e cinco seguem uma mesma estrutura, com introdução, objetivos, metodologia, resultados, discussão e considerações finais do capítulo. No capítulo três é apresentada a descrição dos dados coletados nos prontuários dos pacientes portadores de esquizofrenia atendidos no Centro de Atenção Psicossocial (CAPS) II - Policlínica Central de Florianópolis, caracterizando o perfil destes pacientes. O quarto capítulo aborda os tratamentos farmacológicos empregados no tratamento destes pacientes. Foram analisados tanto os medicamentos antipsicóticos, no que diz respeito às doses e esquemas terapêuticos, quanto a utilização de medicação complementar. No quinto capítulo é apresentada uma avaliação custo-utilidade, a partir da construção de modelos de avaliação econômica, com dados obtidos na literatura e nos prontuários dos pacientes estudados. Por fim são apresentadas as considerações finais do trabalho.

Resumo

Título: Estudo de custo-utilidade dos antipsicóticos haloperidol, risperidona e olanzapina para o tratamento da esquizofrenia sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde em Santa Catarina, 2006.

Introdução: A terapia farmacológica é considerada fundamental no manejo de pacientes portadores de esquizofrenia, contudo, os desfechos e os custos associados aos antipsicóticos, ainda são motivo de controvérsia no estabelecimento de protocolos de tratamento em diversos países. **Objetivos:** Comparar as relações de custo-utilidade dos antipsicóticos haloperidol, risperidona e olanzapina no tratamento de pacientes com esquizofrenia crônica atendidos ambulatorialmente em um Centro de Atenção Psicossocial (CAPS) pelo Sistema Único de Saúde (SUS) em Santa Catarina (SC) Brasil. **Métodos:** Foi realizado um levantamento em prontuários de pacientes atendidos no CAPS II Policlínica Central de Florianópolis SC para caracterizar o perfil dos pacientes usuários do CAPS e de seus tratamentos farmacológicos. Foi construído um modelo de análise de decisão de três meses e um modelo de Markov de cinco anos, para avaliar os custos diretos e os resultados associados aos antipsicóticos. Os custos foram avaliados desde a perspectiva do SUS/SC. As utilidades, medidas em Anos de Vida Ajustados pela Qualidade (AVAQ) obtidos na literatura. **Resultados:** Os resultados do modelo de árvore de decisão sugerem que entre os antipsicóticos avaliados, num período de três meses quando não ocorreram trocas na medicação, a risperidona apresenta a melhor relação de custo-utilidade sendo dominante ao haloperidol e demonstrando utilidade semelhante com um custo significativamente inferior quando comparada à olanzapina. No modelo de Markov onde ocorrem trocas de medicação em decorrência da descontinuação dos tratamentos, os resultados apontam para a utilização dos antipsicóticos risperidona e haloperidol antes da utilização da olanzapina como alternativas mais custo-efetivas em razão do elevado custo de tratamento atribuído à utilização da olanzapina. **Conclusão:** Desde a perspectiva do Sistema Único de Saúde brasileiro os antipsicóticos haloperidol e risperidona apresentaram melhor relação de custo-utilidade quando comparados à olanzapina. O estabelecimento e o cumprimento de estratégias que priorizem a utilização de antipsicóticos com melhor relação de custo-utilidade podem otimizar recursos sem prejudicar a saúde dos pacientes atendidos no Sistema Único de Saúde brasileiro.

Palavras chaves: Antipsicóticos; Custo-utilidade; Esquizofrenia; Centro de Atenção Psicossocial, Sistema Único de Saúde.

Abstract

Title: Cost-Utility study of the antipsychotics haloperidol, risperidone and olanzapine for treatment of schizophrenia under the Brazilian Single Health System's perspective in Santa Catarina State, 2006.

Introduction: Pharmacological therapy is considered a benchmark on the management of schizophrenic patients. Nevertheless, the outcomes and costs related with antipsychotics are still a controversial matter in clinical guidelines from different countries. **Objectives:** Establish cost-utility relationships among the antipsychotics haloperidol, risperidone and olanzapine on the treatment of chronic schizophrenia outpatients under care by a Psychosocial Attention Centre (CAPS)

from the Single Health System in Santa Catarina State (SUS/SC). **Methods:** It was performed an audit on medical records of the outpatients attending CAPS to establish their pharmacological treatment profiles. Secondly, it was built a three-month decision analysis model and a five-year Markov model to evaluate direct costs and associated outcomes related with the antipsychotics. Costs were evaluated under SUS/SC perspective and the utilities, measured in Quality Adjusted Life Years (QALYs), were obtained by international literature research.

Results: The three-month decision analysis model suggests that risperidone appears with a better cost-utility relationship, with dominance over haloperidol and similar utility but significantly lower cost when compared with olanzapine. The Markov model points to the use of risperidone and haloperidol before the use of olanzapine as the most cost-effective alternative. **Conclusion:** Under the Brazilian Single Health System's perspective, the antipsychotics haloperidol and risperidone appeared to have a better cost-utility relationship when compared with olanzapine. The establishment and accomplishment of strategies that prioritize the use of antipsychotics with better cost-utility relationships can optimize resources with no harm to the patients under the care of the Brazilian public health system.

Keywords: Antipsychotics; cost-utility; schizophrenia; Psychosocial Attention Centre; Brazilian Single Health System.

I - Introdução

A esquizofrenia é uma síndrome clínica complexa que compreende manifestações psicopatológicas variadas - do pensamento, percepção, emoção, movimento e comportamento. É considerado um dos mais graves transtornos mentais, constituindo, muitas vezes, motivo de severa incapacidade para os seus portadores (OMS, 2001). A grande maioria dos pacientes diagnosticados com esquizofrenia necessita de cuidados e medicação continuada. Ainda hoje não existem medidas preventivas e diversos trabalhos apontam na direção de um agravamento do quadro com piora do prognóstico nos casos em que o tratamento não for adequado (CRISMON; DORSON, 2002).

O tratamento farmacológico tem provado ser um ponto chave na terapêutica da esquizofrenia. Os fármacos antipsicóticos estabeleceram-se como o tratamento primário para todos os estágios da doença e podem reduzir o tempo de hospitalização, possibilitando o manejo continuado dos pacientes em seus lares (FLEISCHHACKER, 2005). Desde que o tratamento com antipsicóticos foi introduzido na psiquiatria clínica, há quase meio século, essa nova área terapêutica tem se caracterizado pela tentativa contínua de otimizar resultados dos tratamentos para os pacientes. Diversos estudos têm demonstrado que os antipsicóticos típicos ou de primeira geração são eficazes em aliviar sintomas psicóticos, contudo, muitas vezes estes medicamentos estão associados a efeitos adversos severos (LEHMAN et al., 2004). Estima-se que 20 a 30% dos pacientes recebendo estas medicações tenham uma resposta inadequada, muitas vezes

levando a um aumento das recaídas, gerando custos com hospitalização e atendimento especializado (LEHMAN et al., 2004).

Novos antipsicóticos, conhecidos como de segunda geração ou atípicos, têm sido apresentados como potencialmente mais eficazes e com um melhor perfil em relação aos efeitos adversos que os antipsicóticos de primeira geração. O preço de aquisição destes medicamentos em relação aos de primeira geração é significativamente maior, embora os laboratórios produtores destes medicamentos aleguem que estes podem reduzir os custos com outros serviços de saúde como os gerados pela hospitalização dos pacientes.

A diferença significativa no custo de aquisição entre os antipsicóticos produz controvérsias na elaboração de protocolos de tratamento para a esquizofrenia em diversos sistemas de saúde. Uma revisão sistemática realizada no Reino Unido pelo Programa de Avaliação de Tecnologias em Saúde (*Health Technology Assessment Programme*), concluiu que não foi possível definir se os custos e benefícios adicionais com os antipsicóticos de segunda geração se traduzem em ganhos econômicos (BAGNALL et al, 2003). Uma revisão conduzida para o Departamento de Saúde dos Estados Unidos da América (*U.S. Department of Health and Human Services*), relata que para este país a evidência na literatura demonstrou que o tratamento com antipsicóticos de segunda geração possui vantagens econômicas em relação aos de primeira geração (HARRINGTON et al., 2000). A aplicação destes resultados para a realidade do Brasil é limitada, principalmente por existirem diferenças no perfil dos pacientes e dos serviços.

Atualmente no Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) disponibiliza os antipsicóticos de segundo geração, por meio do Programa de Medicamentos

Excepcionais, para pacientes refratários ao tratamento com os antipsicóticos de primeira geração. Em Santa Catarina, o gasto com a aquisição de antipsicóticos de segunda geração para atender 4.258 pacientes esquizofrênicos cadastrados no Programa de Medicamentos Excepcionais da Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina (SES/SC) no período de janeiro de 2000 a outubro de 2006 foi de R\$ 1.460.580,10. Um levantamento realizado em 2004 constatou que o antipsicótico olanzapina, foi o terceiro medicamento mais solicitado e o segundo medicamento com o maior gasto em aquisição para a SES/SC entre todos os medicamentos fornecidos pelo Programa de Medicamentos Excepcionais (BLATT, 2005). Embora os gastos com este tipo de medicação sejam elevados, dados mais específicos sobre o resultado destes tratamentos ainda não estão disponíveis.

Os poucos relatos sobre resultados e custos dos tratamentos da esquizofrenia em pacientes atendidos pelo SUS e a importância deste tipo de informação para uma terapia racional e uma melhor gestão dos recursos disponíveis para estes pacientes foram fatores motivadores para a elaboração dessa dissertação. Assim, foi proposta a realização de um estudo de custo-utilidade de diferentes tratamentos farmacológicos empregados na terapia da esquizofrenia, a partir de dados retrospectivos dos pacientes atendidos pelo ambulatório de psiquiatria no CAPS II - Policlínica Central em Florianópolis.

Estudos que avaliam o custo-efetividade e o custo-utilidade são usados como subsídio para a inclusão ou exclusão de medicamentos na lista de cobertura nos sistemas de saúde de diversos países como Grã-Bretanha e Canadá. Para o Sistema Único de Saúde brasileiro, dados que reflitam a realidade nacional podem ser de grande utilidade na tomada de decisões que visem à saúde do indivíduo e

da coletividade, buscando um equilíbrio entre a eficiência e a equidade na seleção dos tratamentos farmacológicos.

Estudos de custo-utilidade realizados com os tratamentos da esquizofrenia, em pacientes atendidos pelo SUS, podem contribuir como uma importante fonte de informação numa revisão da seleção de medicamentos, para uma melhor eficiência na alocação de recursos, bem como na promoção do uso racional destes medicamentos e elaboração de protocolos clínicos.

Este trabalho de dissertação de mestrado tem como objetivos:

1 Objetivo geral

Desenvolver um estudo de custo-utilidade dos antipsicóticos haloperidol, risperidona e olanzapina, no tratamento da esquizofrenia, utilizando dados de pacientes atendidos pelo ambulatório de psiquiatria no Centro de Atenção Psicossocial (CAPS) II - Policlínica Central de Florianópolis.

2 Objetivos Específicos

Realizar uma revisão bibliográfica do tratamento farmacológico com antipsicóticos na esquizofrenia.

Descrever o serviço realizado pelo Centro de Atenção Psicossocial (CAPS) II – Policlínica Central de Florianópolis e o perfil dos pacientes portadores de esquizofrenia atendidos neste local.

Descrever os tratamentos farmacológicos dos pacientes com diagnóstico de esquizofrenia acompanhados no Centro de Atenção Psicossocial (CAPS) II – Policlínica Central de Florianópolis.

Identificar e quantificar custos relacionados com os tratamentos farmacológicos da esquizofrenia.

Calcular a relação de custo-utilidade dos medicamentos haloperidol, risperidona e olanzapina no tratamento de pacientes portadores de esquizofrenia com atendimento ambulatorial.

II - Revisão bibliográfica

1 Contextualização histórica

O histórico conceitual da esquizofrenia data do final do século XIX, quando Emil Kraepelin estabeleceu uma classificação de transtornos mentais e descreveu como “demência precoce” um transtorno que incluía sintomas de alucinação, perturbações em atenção, compreensão e fluxo de pensamento, esvaziamento afetivo e sintomas catatônicos. O termo esquizofrenia foi introduzido na literatura médica por Eugene Bleuer, em 1911, para definir uma doença psíquica caracterizada pela cisão do pensamento, do afeto, da vontade e do sentimento (*esquizo*: cisão, *frenia*: mente), enfatizando a presença de dissociação de funções mentais como a característica essencial deste transtorno (PULL, 2005).

Historicamente os cuidados terapêuticos com as pessoas com transtornos mentais graves, como a esquizofrenia, refletiram os valores sociais predominantes em relação à percepção social dessas doenças. Ao longo dos séculos, os portadores de transtornos mentais e comportamentais foram tratados de diferentes maneiras. Na antiguidade, a estas pessoas era atribuído um status elevado nas sociedades que acreditavam serem eles os intermediários junto dos deuses e dos mortos. Na Europa medieval, foram muitas vezes queimados em fogueiras ou trancados em grandes instituições.

Michel Foucault em seu livro *História da Loucura na Idade Clássica* (1972) apresenta o fenômeno da loucura desde o renascimento até o seu estabelecimento na sociedade. Este autor relata que não só a maneira do homem

lidar com a loucura sofreu transformações com o passar dos séculos, mas também o modo pelo qual esta foi encarada pela razão.

O século XIX foi testemunha de tendências divergentes. Por um lado, considerava-se as doenças mentais como tema legítimo para a investigação científica. Por outro lado, os portadores de transtornos mentais, como os de muitas outras doenças e formas indesejáveis de comportamento social, eram isolados da sociedade em grandes instituições de tipo carcerário, os hospitais estatais para doentes mentais, também conhecidos como hospícios ou asilos de loucos (PULL, 2005).

Esta concepção predominou até a segunda metade do século XX, quando se iniciou uma importante mudança no paradigma dos cuidados de saúde mental que consistia em trocar a ênfase do tratamento hospitalar para a clínica ambulatorial. O objetivo do tratamento tornou-se a prevenção da hospitalização, ou se não fosse possível preveni-la, reduzir o tempo de hospitalização de forma drástica (OMS, 2001).

Esta mudança ocorreu, em grande parte, devido a três fatores concomitantes: o desenvolvimento da psicofarmacologia, com a descoberta de novas classes de medicamentos, e de novas formas de intervenção psicossocial; o crescimento do movimento em favor dos direitos humanos; e a incorporação dos componentes mental e social no conceito de saúde definido pela recém-criada Organização Mundial de Saúde (OMS). Juntas, essas ocorrências estimularam o abandono dos cuidados em grandes instituições asilares a favor de um tratamento, mais aberto e flexível, na comunidade (OMS, 2001).

Refletindo a mudança de paradigma do hospital para a comunidade, foram introduzidas mudanças nas políticas de saúde mental em vários países. O acúmulo de indícios de deficiência no modelo de atenção centrada no hospital psiquiátrico deu início a um movimento conhecido como desinstitucionalização, um processo complexo que leva à implementação de uma rede de alternativas comunitárias para o tratamento de pacientes com transtornos mentais.

O processo de desinstitucionalização tem como objetivo principal oferecer uma condição de vida que possibilite aos pacientes portadores de transtornos mentais graves, anteriormente asilados e cronificados, deixarem de serem pacientes excluídos e estigmatizados, para tornarem-se cidadãos com potencialidades plenas. De acordo com a OMS, o processo de desinstitucionalização tem três componentes essenciais (OMS, 2001):

- Prevenção de admissões erradas em hospitais psiquiátricos mediante o fornecimento de serviços comunitários;
- Alta para a comunidade de doentes internados há muito tempo em instituições e que tenham recebido a preparação adequada;
- Estabelecimento e manutenção de sistemas de apoio na comunidade para doentes não institucionalizados.

Acompanhando esta tendência mundial de mudança de paradigma, no Brasil a partir do final da década de 70, iniciou-se o Movimento da Reforma Psiquiátrica, liderado por profissionais da área da saúde, associações de familiares e pessoas com longo histórico de internações psiquiátricas. Este movimento incorporou os novos princípios no direcionamento da atenção em

saúde mental e propôs a progressiva substituição dos hospitais psiquiátricos por uma rede de serviços de atenção em saúde mental. O movimento foi influenciado pelas transformações ocorridas em outros processos de reformas psiquiátricas, principalmente na Itália com a aprovação da "Lei 180", ou "Lei da Reforma Psiquiátrica Italiana", também conhecida popularmente como "Lei Basaglia" (TENÓRIO, 2002).

Até meados de 1980, eram poucos ou quase nulos os recursos comunitários disponíveis para o atendimento ambulatorial de pacientes com transtornos mentais graves. No final dessa década algumas iniciativas locais de promover o adequado suporte psicossocial a estes pacientes começaram a surgir no Brasil. Duas delas são consideradas marcos inaugurais e paradigmáticos de uma nova prática de cuidados no Brasil: o Centro de Atenção Psicossocial Professor Luiz da Rocha Cerqueira, em São Paulo; e a intervenção na Casa de Saúde Anchieta, realizada pela administração municipal de Santos (SP) (TENÓRIO, 2002).

Como iniciativa da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, em oferecer assistência comunitária para pessoas com grave comprometimento psíquico, foi inaugurado em 1987 o Centro de Atenção Psicossocial (CAPS) Professor Luiz Rocha Cerqueira - o primeiro CAPS público do Brasil. No seu projeto de implantação as diretrizes traçadas eram:

[...] necessidade de se pensar em uma rede de atenção psicossocial com espaços intermediários entre a hospitalização integral e a vida em comunidade [...] oferecer a necessária continência para que pessoas que socialmente inválidas,

necessitariam de espaço institucional que buscasse entendê-las e instrumentalizá-las para o exercício da vida civil[...] (BICHAFF, R., 2006).

Em 1990 a Conferência sobre a Reestruturação da Assistência Psiquiátrica na América Latina, convocada pela Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), impulsionou o debate sobre a reforma da assistência na saúde mental resultando na Declaração de Caracas. Esse documento recomendava às nações participantes a viabilização das condições necessárias para a implantação de um modelo de atenção centrado na comunidade e inscrito nas suas redes sociais de referência, bem como a diminuição progressiva do cuidado hospitalar e o resguardo dos direitos humanos dos usuários (OMS, 1990).

No âmbito nacional, a Comissão Nacional de Saúde Mental do Ministério da Saúde assume o compromisso de regulamentar as diretrizes traçadas até então. A publicação da Portaria nº 189 MS/GM em 1991, que foi posteriormente complementada pela Portaria nº 224 do Ministério da Saúde de 29 de janeiro de 1992, reafirmou os princípios da reorientação do modelo de atenção, estabeleceu as normas de funcionamento e financiamento dos serviços de saúde mental e incorporou novos procedimentos na tabela do SUS, garantindo assim o financiamento das ações de saúde mental na rede extra-hospitalar (BRASIL, 1992).

Em 2001, o presidente da República sancionou a Lei nº 10.216 de 6 de abril de 2001 (BRASIL, 2001), que instituiu um novo modelo de tratamento aos transtornos mentais no Brasil, privilegiando o oferecimento de tratamento em

serviços de base comunitária. A aprovação da lei aconteceu depois de decorridos 12 anos da apresentação, pelo deputado Paulo Delgado, do projeto de lei original.

2 Centros de Atenção Psicossociais (CAPS)

A Portaria nº 224 MS/MG estabelece os Centros de Atenção Psicossociais (CAPS) como parte da política do SUS, definindo como CAPS:

[...] unidades de saúde locais/regionais, que contam com uma população adscrita definida pelo nível local e que oferecem atendimento de cuidados intermediários entre o regime ambulatorial e a internação hospitalar em um ou mais turnos de 4 horas, por equipe multiprofissional [...] (BRASIL, 1992).

Os CAPS configuram, desde então, um dispositivo de atenção em saúde mental, preferencialmente municipais, abertos, comunitários, que oferecem atendimento diário às pessoas com transtornos mentais severos e persistentes. O objetivo desses centros é oferecer atendimento à população de sua área de abrangência, realizando o acompanhamento clínico e a reinserção social dos usuários pelo acesso ao trabalho, lazer, exercício dos direitos civis e fortalecimento dos laços familiares e comunitários (BRASIL, 2005).

Em 2002, a Portaria nº 336 do Ministério da Saúde de 20 de fevereiro, regulamenta e cria uma linha específica de financiamento para os CAPS, de acordo com a complexidade e abrangência populacional, pelo sistema APAC (Autorização de Procedimentos Ambulatoriais de Alta Complexidade/Custo), incentivando a implantação de novos CAPS nos municípios e assegurando o financiamento dos já existentes (BRASIL, 2002 a).

Essa Portaria estabelece diferentes categorias para os CAPS, definidos por ordem crescente de porte/complexidade, capacidade de atendimento, clientela atendida e perfil populacional dos municípios:

- CAPS I - são os Centros de Atenção Psicossocial de menor porte, capazes de oferecer uma resposta efetiva às demandas de saúde mental em municípios com população entre 20.000 e 50.000 habitantes - cerca de 19% dos municípios brasileiros, onde residem por volta de 17% da população do país. Esse serviço tem equipe mínima de nove profissionais, entre profissionais de nível médio e de nível superior, e tem como clientela adultos com transtornos mentais severos e persistentes e transtornos decorrentes do uso de álcool e outras drogas. Funcionam durante os cinco dias úteis da semana, e têm capacidade para o acompanhamento de cerca de 240 pessoas por mês.
- CAPS II - são serviços de médio porte, e dão cobertura a municípios com mais de 50.000 habitantes - cerca de 10% dos municípios brasileiros, onde residem cerca de 65% da população. A clientela típica destes serviços é de adultos com transtornos mentais severos e persistentes. Os CAPS II têm equipe mínima de 12 profissionais, entre profissionais de nível médio e de nível superior, e capacidade para o acompanhamento de cerca de 360 pessoas por mês. Funcionam durante os cinco dias úteis da semana.
- CAPS III - são os serviços de maior porte da rede CAPS. Previstos para dar cobertura aos municípios com mais de 200.000 habitantes, os

CAPS III estão presentes hoje, em sua maioria, nas grandes metrópoles brasileiras – os municípios com mais de 500.000 habitantes representam apenas 0,63 % por cento dos municípios do país, mas concentram cerca de 29% da população. Os CAPS III são serviços de grande complexidade, uma vez que funcionam durante 24 horas em todos os dias da semana e em feriados. Com no máximo cinco leitos, o CAPS III realiza, quando necessário, acolhimento noturno (internações curtas, de algumas horas a no máximo sete dias). A equipe mínima para estes serviços deve contar com 16 profissionais, entre os profissionais de nível médio e superior, além de equipe noturna e de final de semana. Estes serviços têm capacidade para realizar o acompanhamento de cerca de 450 pessoas por mês.

De acordo com a Portaria nº 336 MS/MG, os CAPS têm a responsabilidade de organizar a demanda e a rede de cuidados em saúde mental no seu território. Além disso, também possuem a responsabilidade de supervisionar e capacitar as equipes de atenção básica, serviços e programas de saúde mental no âmbito de seu território (BRASIL, 2002a).

Além destes CAPS a Portaria nº 336 MS/MG ainda preconiza mais duas modalidades: os CAPSi, especializados no atendimento de crianças e adolescentes com transtornos mentais, geralmente necessários para dar resposta à demanda em saúde mental em municípios com mais de 200.000 habitantes; e os CAPSad, especializados no atendimento de pessoas que fazem uso prejudicial de álcool e outras drogas, previstos para cidades com mais de 200.000 habitantes, ou cidades que, por sua localização geográfica (municípios de fronteira, ou parte

de rota de tráfico de drogas) ou cenários epidemiológicos importantes, necessitem deste serviço para dar resposta efetiva às demandas de saúde mental.

Os CAPS têm valor estratégico para a Reforma do Modelo de Assistência em Saúde Mental. É função dos CAPS prestar atendimento clínico em regime de atenção diária, evitando assim as internações desnecessárias em hospitais psiquiátricos; promover a inserção social das pessoas com transtornos mentais através de ações intersetoriais; regular a porta de entrada da rede de assistência em saúde mental na sua área de atuação e dar suporte à atenção à saúde mental na rede básica.

O Ministério da Saúde adota como parâmetro provisório para fins de planejamento, 1 CAPS/100.000 habitantes. O crescimento deste tipo de serviço demonstra o destaque dado aos CAPS na atual política de saúde mental. Em 2001, o número de CAPS no país era de 295 unidades e em dezembro de 2006 foi inaugurado o milésimo CAPS no Brasil. Esta cobertura vem melhorando progressivamente, mas, de fato, ainda está aquém do parâmetro estabelecido pelo Ministério da Saúde, e sua distribuição pelo território nacional reflete desigualdades entre as regiões brasileiras.

Um levantamento feito pelo Ministério da Saúde em 2005 demonstrou que o Rio Grande do Sul é o Estado brasileiro com o maior número de CAPS por habitantes no Brasil (0,52 CAPS/100 mil habitantes), e que os estados da Região Norte são praticamente desprovidos desse serviço, com 0,19 CAPS/100mil habitantes. Santa Catarina, com 36 unidades de CAPS, é o Estado com o quarto maior número de CAPS /habitante no país (BRASIL, 2005).

3 Esquizofrenia

A esquizofrenia se constitui no mais comum dos transtornos psiquiátricos crônicos e graves. É caracterizada por distorções do pensamento, da percepção, do afeto e do relacionamento social. Seus sintomas iniciam-se, tipicamente, entre o final da adolescência e o início da idade adulta e acarretam importantes déficits psicológicos, sociais e vocacionais (CRISMON; DORSON, 2002).

O quadro clínico é variável, podendo começar gradual ou repentinamente, e seu curso é freqüentemente crônico e recorrente oscilando entre a remissão completa e a deterioração mental grave. Os principais sintomas da esquizofrenia podem ser divididos em dois grupos: positivos e negativos. Os primeiros são exacerbações de funções normais ou anormalidades e distorções, e incluem delírios, alucinações, hiperatividade à agitação extrema, desagregação do pensamento, hostilidade e outros comportamentos destrutivos. Os sintomas negativos incluem discurso pobre, dificuldade de julgamento e de atenção, desorganização do pensamento, isolamento social, desmotivação e embotamento emocional (LEHMAN et al., 2004).

Cerca de 30 a 80% dos acometidos desenvolvem recidivas e sintomas crônicos, e mesmo depois de desaparecidos os sintomas mais evidentes, alguns sintomas residuais podem permanecer, como a falta de interesse e de iniciativa no trabalho e nas atividades do dia-a-dia, a incompetência social e a incapacidade de manifestar interesse em atividades lúdicas. Estes sintomas podem causar incapacidade em diferentes níveis e uma baixa qualidade de vida (OSÓRIO et al, 2004; WANNMACHER, 2004).

Estimativas apontam que a esquizofrenia afeta aproximadamente 1% da população mundial. Em uma revisão da Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre o impacto da doença, Murray e Lopez (1996) relataram uma taxa de prevalência de 0,92% para homens e 0,9% para mulheres. Nas mulheres a manifestação inicial tende a ocorrer mais tardiamente com uma melhor evolução do quadro clínico (CHAVES, 2000). Taxas de prevalência próximas a 1% também têm sido relatadas em estudos realizados na América Latina e no Brasil (MARI; LEITÃO, 2000). Segundo Wannmacher (2004), a taxa de prevalência em áreas urbanas do Brasil e na população acima de 14 anos de idade variou entre 0,3 a 2,9% .

A etiologia da esquizofrenia é desconhecida. No decorrer dos anos, numerosos sinais e sintomas foram descritos buscando definir a sua caracterização clínica e separa-la de outros transtornos. Embora existam tentativas de desenvolvimento de testes de laboratório ou marcadores biológicos de utilidade clínica que pudessem confirmar a presença do transtorno, o diagnóstico continua a se basear em critérios essencialmente clínicos.

A décima edição da Classificação Internacional das Doenças (OMS, 1998) e a quarta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais DSM-IV (AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION, 1995) descrevem os critérios diagnósticos mais utilizados. O diagnóstico em ambos os casos depende da presença de sintomas característicos, da duração mínima desses sintomas e da diferenciação entre transtornos afetivos e outros transtornos psicóticos orgânicos ou induzidos por substâncias.

4 Tratamento farmacológico da esquizofrenia

A terapia farmacológica é considerada fundamental no manejo de pacientes que sofrem de transtornos esquizofrênicos. O termo “antipsicótico” é utilizado para os medicamentos empregados no tratamento dos sintomas da esquizofrenia. Desde que estes medicamentos foram introduzidos na psiquiatria clínica, há quase meio século, estabeleceram-se como um elemento essencial no tratamento em todos os estágios da doença (FLEISCHHACKER, 2005).

Na fase aguda, a medicação antipsicótica é indicada com o objetivo de redução dos sintomas, prevenção de danos advindos da agressividade e melhora do comportamento social do indivíduo (WANNMACHER, 2004). Durante a fase de manutenção, o tratamento farmacológico além de buscar manter o paciente assintomático, objetiva a prevenção de recaídas e a melhora na qualidade de vida. A medicação é o principal fator na prevenção de recaídas e recorrências do transtorno. Estudos indicam que cerca de 30%, dos pacientes recebendo medicação sofrem recaídas em um ano. Entre os pacientes sem tratamento de manutenção, cerca de 60% a 70% sofrem recaídas em um ano, e cerca de 90% em dois anos (LEHMAN et al., 2004).

O tratamento antipsicótico resulta, freqüentemente, na melhoria substancial ou mesmo na remissão completa dos sintomas positivos. Contudo, estima-se que aproximadamente de 10% a 30% dos pacientes não respondem aos antipsicóticos, e mesmo com o desaparecimento dos sintomas positivos uma parte dos pacientes ainda permanece com sérias limitações funcionais decorrentes dos sintomas negativos e do déficit cognitivo (CRISMON; DORSON, 2002; LEHMAN et al., 2004).

Os antipsicóticos podem ser divididos em dois grupos: os antipsicóticos de primeira geração (também chamados de antipsicóticos típicos ou convencionais) e os antipsicóticos de segunda geração (também chamados de atípicos ou novos).

A clorpromazina foi introduzida em 1952 como o primeiro tratamento farmacológico bem sucedido para a esquizofrenia. Sua descoberta aconteceu acidentalmente, quando este medicamento vinha sendo testado como um antihistamínico em pacientes esquizofrênicos. Estudos posteriores demonstraram que a eficácia da clorpromazina no tratamento da esquizofrenia estava relacionada com o bloqueio dos receptores dopaminérgicos, principalmente nos receptores D2. A partir desta descoberta, outros medicamentos antipsicóticos com eficácia similar foram desenvolvidos e testados (Tabela 1). Estes medicamentos foram agrupados sob o título de antipsicóticos de primeira geração, típicos ou convencionais, devido às semelhanças no mecanismo de ação, eficácia e perfil de efeitos adversos. (LEHMAN et al., 2004).

Quanto à ação, os antipsicóticos de primeira geração podem ser subdivididos em antipsicóticos de alta potência ou incisivos (haloperidol), uma vez que possuem intensa ação bloqueadora dopaminérgica; e antipsicóticos de baixa potência ou sedativos (clorpromazina), que apresentam menor ação bloqueadora dopaminérgica e maior propensão a indução de efeitos sedativos, hipotensores e autônomos. (BALDESSARINI; TARAZI, 2003).

Tabela 1 - Principais antipsicóticos de primeira geração, segundo Lehman e colaboradores (2004).

Antipsicótico	Dose recomendada (mg/dia)	Tempo de meia-vida (horas)
Fenotiazinas		
Clorpromazina	300-1000	6
Flufenazina	5-20	33
Levomepromazina	100-600	24
Tioridazina	300-800	24
Trifluoperazina	15-50	24
Butirofenonas		
Haloperidol	5-20	21
Pimozide	2-6	-
Penfluridol	20-40	-

Os antipsicóticos de primeira geração demonstraram eficácia principalmente em controlar os sintomas positivos da esquizofrenia. Contudo, estes medicamentos foram associados à elevada ocorrência de efeitos adversos, principalmente relacionados com os sintomas extrapiramidais, provocados pelo forte bloqueio dos receptores dopaminérgicos, como distonia aguda, acatisia, parkinsonismo, síndrome neuroléptica maligna e discinesia tardia (ADAMS et al, 2000).

Em uma revisão sistemática comparando os efeitos da clorpromazina *versus* placebo, a clorpromazina demonstrou eficácia na redução dos surtos psicóticos e na melhora do estado global dos pacientes num período de seis meses a dois anos, porém foram associados ao uso desse medicamento efeitos de sedação, distúrbios agudos do movimento, parkinsonismo, hipotensão e ganho

de peso (THORNLEY; ADAMS; AWARD, 1999). Uma revisão sistemática de estudos comparando o haloperidol versus placebo, demonstrou que o haloperidol também foi eficaz na melhora do estado global dos pacientes, mas estava associado com efeitos adversos de distonia, acatisia e parkinsonismo (JOY; ADAMS; LAWRIE, 2006). Estes efeitos adversos podem levar à baixa adesão ao tratamento e piora na qualidade de vida dos pacientes (FLEISCHHACKER, 2005).

Outros problemas relacionados com os antipsicóticos de primeira geração incluem a resposta antipsicótica incompleta em um número significativo de pacientes e a baixa eficácia nos sintomas negativos da esquizofrenia, relacionados ao prejuízo no comportamento social e interpessoal dos pacientes (CRISMON; DORSON, 2002). Estimativas apontam que 20% dos pacientes são refratários ao tratamento com antipsicóticos convencionais e, aproximadamente de 20 a 30% dos pacientes que inicialmente respondem são passíveis de recaídas, mesmo com a manutenção da terapia antipsicótica. Dessa forma, a despeito da eficácia das medicações antipsicóticas no tratamento da esquizofrenia, uma proporção substancial de pacientes continua a experimentar uma significativa psicopatologia clínica e a ter pobre prognóstico em longo prazo (LEHMAN et al., 2004).

A partir de 1990 foi introduzida no tratamento da esquizofrenia uma nova classe de medicação antipsicótica que teve como protótipo a Clozapina. Este medicamento possui atividade antagonista em diferentes receptores, incluindo os receptores de dopamina (D1, D2, D3, D4, D5), serotonina (5-HT1A, 5-HT2A, 5-HT2C), muscarínicos (M1, M2, M3, M5), alfa1 e alfa2 adrenérgicos, e receptores histaminicos (H1) (LEHMAN et al., 2004). A clozapina demonstrou possuir maior

eficácia no tratamento dos sintomas positivos e negativos com menor incidência de efeitos adversos extrapiramidais, quando comparada aos antipsicóticos de primeira geração. Entretanto, dado o elevado risco de induzir agranulocitose (0,5% a 1 %), efeito adverso que pode ser fatal, seu emprego está restrito à pacientes refratários a outros antipsicóticos (FLEISCHHACKER, 2005).

Tendo como protótipo a clozapina, a indústria farmacêutica desencadeou pesquisas na busca de fármacos com perfil clínico semelhante e sem a propensão à indução de discrasias sangüíneas, resultando no desenvolvimento e posterior registro para comercialização de novos medicamentos para o tratamento da esquizofrenia. Esses medicamentos têm sido apresentados como de menor risco de efeitos extrapiramidais e potencialmente mais eficazes, particularmente quanto aos sintomas negativos, que os antipsicóticos de primeira geração, sendo denominados de antipsicóticos de segunda geração, também conhecidos como atípicos (Tabela 2) (GEDDES et al, 2000).

Tabela 2: Principais antipsicóticos de segunda geração, segundo Lehman e colaboradores (2004).

Antipsicótico	Dose recomendada (mg/dia)	Tempo de meia-vida (horas)
Aripiprazol	10-30	75
Clozapina	150-600	12
Olanzapina	10-30	33
Quetiaprina	300-800	6
Risperidona	2-8	24
Ziprasidona	120-200	7

Diferentemente dos antipsicóticos de primeira geração, a maioria dos antipsicóticos de segunda geração tem como principal característica farmacológica maior afinidade aos receptores serotoninérgicos do que aos dopaminérgicos. Este mecanismo tem sido utilizado como justificativa à maior tolerabilidade em termos do desenvolvimento de sintomas extrapiramidais. No entanto, também apresentam efeitos adversos como ganho de peso, sedação e distúrbios metabólicos que podem levar a dificuldades na adesão ao tratamento (GARDNER; BALDESSARINI; WARAICH, 2005).

As vantagens em termos de eficácia e segurança dos antipsicóticos de segunda geração, em relação aos de primeira, ainda são um motivo de controvérsia na literatura médico científica e ensaios clínicos vêm sendo publicados buscando elucidar esta questão. Com o objetivo de sintetizar os resultados obtidos nos diversos ensaios clínicos que avaliam a eficácia e segurança dos tratamentos antipsicóticos, revisões sistemáticas e metanálises têm sido publicadas por diferentes autores.

Geddes e colaboradores (2000), conduziram uma revisão sistemática buscando avaliar a eficácia no controle dos sintomas psicóticos, o perfil dos efeitos adversos e a influência da dose nestes desfechos, em estudos comparando os antipsicóticos de segunda geração aos de primeira geração. Foram revisados 52 ensaios clínicos randomizados (ECR) que comparavam antipsicóticos de segunda geração (ASG) com antipsicóticos de primeira geração (APG). Os resultados desta revisão demonstraram uma heterogeneidade nos resultados dos ensaios clínicos, inclusive entre aqueles que avaliavam os mesmos antipsicóticos. Os autores apontam que esta heterogeneidade pode ser explicada pela dose do APG utilizado

como comparador. Os ASG exibiram superioridade somente quando as doses dos APG utilizadas foram superiores a 12 mg de equivalência ao haloperidol. Em doses inferiores, tal superioridade dos ASG não foi evidenciada. Os autores concluíram não haver evidência clara da superioridade dos ASG sobre os APG em termos de maior eficácia ou tolerabilidade no tratamento da esquizofrenia.

Em 2003, Davis e colaboradores avaliaram a eficácia dos antipsicóticos, em uma revisão sistemática na qual foram incluídos 124 estudos, perfazendo um total de 18.272 pacientes. Esta revisão incluiu, além de estudos publicados na literatura médica, estudos não publicados apresentados em anais de congressos (*abstracts*). Os autores apontaram que alguns antipsicóticos de segunda geração (amisulprida, clozapina, olanzapina, risperidona) demonstram pequenas vantagens sobre os antipsicóticos de primeira geração quanto à eficácia nos sintomas positivos e vantagens moderadas quanto à eficácia nos sintomas negativos e cognitivos. Os autores desta revisão não mencionam a dose do antipsicótico convencional utilizada nos estudos como um fator que influenciara no resultado da eficácia do tratamento.

Em uma revisão sistemática Leucht e colaboradores (2003) relatam que a superioridade dos antipsicóticos de segunda geração em relação aos de primeira é variável e limitada em termos de abandono do tratamento e baixa tolerância.

Os medicamentos antipsicóticos de segunda geração foram estudados individualmente em revisões sistemáticas conduzidas pela *Cochrane Collaboration*.

Entre essas, encontra-se uma revisão sistemática comparando a eficácia e segurança da risperidona com antipsicóticos de primeira geração. Nessa publicação os autores relatam que os estudos avaliados indicam que a risperidona apresenta menor risco de causar distúrbios do movimento quando comparada ao haloperidol. Pode apresentar maior tolerabilidade, bem como reduzir o número de recaídas quando comparada aos antipsicóticos de primeira geração. Com relação à eficácia da risperidona, a maioria dos estudos incluídos nesta revisão apresentava como medida de desfecho a diminuição na pontuação avaliada pela escala PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*), na qual a risperidona apresentou melhores resultados quando comparada aos APG. Contudo os autores relatam que este benefício pode ser clinicamente limitado (HUNTER et al., 2006).

A olanzapina também foi avaliada individualmente em uma revisão sistemática conduzida pela *Cochrane Collaboration*. Com o objetivo de determinar a eficácia e segurança da olanzapina comparada com placebo, APG e outros ASG no tratamento da esquizofrenia foram avaliados 55 estudos. Os autores desta revisão relatam que os estudos que comparavam olanzapina com os APG tiveram um período de seguimento curto e, além disso, em ambos os grupos um alto percentual de abandono. Esta revisão demonstrou que os pacientes recebendo olanzapina apresentaram eficácia na resposta clínica com menor taxa de efeitos adversos extrapiramidais e maior propensão ao ganho de peso quando comparados aos APG. Os autores concluíram que para uma melhor definição das diferenças entre a eficácia e a segurança da olanzapina em relação aos antipsicóticos de primeira geração, devem ser realizados ensaios clínicos com um período de acompanhamento de maior duração (DUGGAN et al., 2005).

Uma revisão sistemática conduzida por Bagnall e colaboradores (2003), avaliou a efetividade clínica e a segurança dos antipsicóticos de segunda geração quando comparados com antipsicóticos de primeira geração, placebo e outros antipsicóticos de segunda geração. Foram incluídos neste documento um total de 171 ensaios clínicos randomizados, além de 52 estudos não randomizados avaliando a segurança dos tratamentos. Os resultados desta revisão apontam os antipsicóticos risperidona, amisulprida, zotepina, olanzapina e clozapina como mais efetivos que os antipsicóticos de primeira geração na melhora dos sintomas globais da esquizofrenia. Todos os ASG demonstraram causar menor risco de efeitos adversos relacionados aos distúrbios do movimento que os APG. Entretanto, os autores citam que as doses utilizadas, a definição e o relato destes efeitos limitam a confiança destes resultados. Nos estudos avaliados por essa revisão, em geral, um número menor de indivíduos nos grupos tratados com ASG abandonou o estudo, sugerindo que estes medicamentos poderiam ter uma melhor tolerabilidade. Quanto aos sintomas negativos os autores relatam que na maioria dos estudos a eficácia dos ASG nos sintomas negativos não foi avaliada, apesar de serem atribuídos pelas empresas produtoras uma maior eficácia dos ASG nestes sintomas. Apenas a clozapina foi encontrada como mais efetiva na melhora dos sintomas negativos quando comparada aos APG, esta revisão também aponta a clozapina como único antipsicótico que demonstra possuir eficácia no tratamento de pacientes resistentes a outros antipsicóticos.

Nas conclusões desta revisão os autores citam que a evidência de efetividade dos ASG é em geral de qualidade limitada, baseada em estudos de curta duração e difíceis de generalizar para a população com esquizofrenia, e que

conclusões baseadas nestas evidências devem ser tomadas com cautela. Recomendam que para que se possa chegar a um consenso sobre a superioridade dos ASG sobre os APG, devam ser realizados estudos com um período de acompanhamento longo, com critérios de inclusão menos rígidos e avaliando resultados de maior relevância na prática clínica.

5 Avaliação Econômica de Medicamentos

A avaliação econômica de medicamentos ou farmacoeconomia pode ser definida como a descrição, a análise e a comparação dos custos e das conseqüências das terapias medicamentosas para os pacientes, os sistemas de saúde e a sociedade, com o objetivo de identificar produtos e serviços farmacêuticos, cujas características possam conciliar as necessidades terapêuticas com as possibilidades de custeio (BOOTMAN, TOWNSED, MCGHAN, 1996; DRUMMOND et al. 2005).

Pode ser considerada um instrumento de medida de custos (diretos e indiretos) e benefícios (clínicos, humanísticos e econômicos) de duas ou mais alternativas de tratamento, objetivando selecionar a que apresente maior grau de eficiência para o paciente, o sistema de saúde e para a sociedade. Uma alternativa eficiente é aquela que leva ao melhor nível de efetividade (nível mais alto de resultados) alcançado a partir de um conjunto de recursos (nível de custos), ou aquela que minimiza o custo de produzir determinado conjunto de resultados (DRUMMOND et al. 2005). Portanto, não se trata de uma simples redução de gastos e sim de uma melhor aplicação dos recursos.

A Austrália foi, em 1992, o primeiro país a adotar a utilização de diretrizes com base em avaliação econômica de produtos farmacêuticos como exigência para reembolso de valores pelo Sistema Nacional de Saúde. Subseqüentemente, outros países como Canadá, Finlândia, Holanda e Portugal passaram a adotar a mesma prática. Em 1999 foi criado no Reino Unido o Instituto Nacional para Excelência Clínica (*NICE – National Institute for Clinical Excellence*), órgão do Sistema Nacional de Saúde inglês (NHS) com o objetivo de prover diretrizes ao próprio NHS em relação a tecnologias de saúde novas ou existentes, baseadas em evidências clínicas e em estudos de custo-efetividade. As decisões das avaliações de tecnologias conduzidas pelo NICE são mandatórias para os compradores de serviços (o próprio NHS), embora os médicos tenham liberdade para seguir suas próprias convicções sobre o tratamento de seus pacientes (FOX-RUSHBY; CAIRNS, 2005).

Existem duas características fundamentais em qualquer avaliação econômica, independente de onde for aplicada. Devem ser avaliados ambos os custos e as conseqüências das intervenções estudadas e deve existir comparação entre diferentes alternativas (DRUMMOND et al., 2005).

Apesar de ainda não existir uma padronização mundial, em que os resultados de uma determinada pesquisa possam ser generalizados a várias situações ou países, a metodologia de uma avaliação econômica de medicamentos tem sido descrita de forma semelhante por diferentes autores (DRUMMOND et al., 2005; BOOTMAM, TOWNSEND, MCGHAN, 1996; VILLAR, 1995). Resumidamente, uma avaliação econômica segue os seguintes passos:

- Definição do objetivo e do contexto do estudo.

- Seleção e definição das alternativas a serem avaliadas.
- Definição da perspectiva do estudo.
- Eleição do método de avaliação
- Estimativa dos custos.
- Levantamento dos desfechos esperados.
- Ajuste temporal (desconto).
- Análise de sensibilidade.

5.1 Definição do objetivo e do contexto do estudo

O primeiro passo é definir a que se propõe o estudo. O objetivo do estudo deve ser claro, conciso, bem definido e mensurável (SANCHES, 2002). É importante definir se a análise está sendo motivada pela necessidade de informar a adoção de uma decisão concreta, ou pretende oferecer informação a um debate de caráter geral. O estudo deve estar contextualizado e a população a quem se destina este estudo deve ser bem definida (PINTO-PRADES; BADÍA, 2002).

5.2 Seleção e definição das alternativas a serem avaliadas

Ao avaliar uma tecnologia em saúde, como, por exemplo, um novo medicamento, é preciso compará-la com todas as ações tecnicamente possíveis, ou com alternativas que sejam relevantes. Dessa forma, garante-se que a opção a ser eleita seja a mais eficiente em termos absolutos. Avaliar qual o parâmetro comparativo utilizado é um cuidado importante quando se utiliza um estudo de avaliação econômica na seleção de medicamentos (DRUMMOND et al., 2005; BOOTMAM, TOWSED, MCGHAN, 1996; VILLAR, 1995).

5.3 Definição da perspectiva do estudo

Uma das principais decisões no início de um estudo de avaliação econômica é sob qual perspectiva o mesmo será realizado, ou seja, o ponto de vista adotado. A perspectiva influencia diretamente o tipo de custos e resultados que serão incluídos no estudo e, portanto, terá grande importância nos resultados obtidos.

Pode-se adotar a perspectiva da instituição provedora, a perspectiva dos pacientes e suas famílias ou a perspectiva da sociedade em seu conjunto. Esta última, chamada de perspectiva social, é a mais ampla, pois todos os custos e os resultados são avaliados, independentemente a quem incorra. A perspectiva social é a mais recomendada pela literatura (MOTA; FERNANDEZ; COELHO, 2003; DRUMMOND et al., 2005).

5.4 Eleição do método de avaliação

Os estudos de avaliação econômica são classificados de acordo com a medida de resultado utilizada, e se dividem em quatro tipos: análise de minimização de custos, análise de custo-efetividade, análise de custo-utilidade e análise de custo-benefício (DRUMMOND et al., 2005; FOX-RUSHBY; CAIRNS, 2005; UGÁ, 2002; VILLAR, 1995).

5.4.1 Análise de custo-minimização

É a forma mais simples de avaliação econômica em que se comparam duas ou mais alternativas de tratamento que apresentam os mesmos resultados sobre a saúde (efetividade terapêutica). Consiste em comparar os custos de cada

uma das opções medicamentosas para identificar a menos onerosa e, portanto, a mais eficiente para a sociedade (FOX-RUSHBY; CAIRNS, 2005; MOTA; FERNANDEZ; COELHO, 2003).

5.4.2 Análise de custo-efetividade

Neste tipo de análise os resultados das opções comparadas são medidos em indicadores clínicos habituais, por exemplo, número de mortes evitadas, número de dias livres de enfermidade, enfartos ou derrames cerebrais prevenidos, número de hipertensos controlados e taxa de colesterol reduzido. Este tipo de avaliação econômica é aplicado quando os tratamentos farmacológicos analisados têm um nível de efetividade distinto, mas compartilham os mesmos objetivos farmacoterapêuticos (DRUMMOND et al., 2005; UGÁ, 2002; VILLAR, 1995).

5.4.3 Análise de custo-utilidade

A análise de custo-utilidade é uma forma de análise de custo-efetividade que pode ser definida como a avaliação das opções de tratamento em termos do aumento ou redução dos indicadores de qualidade de vida dos usuários, quantificados em Anos de Vida Ajustados pela Qualidade (AVAQ, ou na língua inglesa, Quality Adjusted Life Years - QALY¹). Os AVAQ representam uma ponderação dos anos de vida por um valor obtido a partir de opiniões subjetivas

¹ Embora o termo AVAQ seja empregado por UGÁ (2002), a sigla inglesa original QALY permanece sendo utilizada em algumas publicações nacionais (POLANCZYK et al, 2005; SILVA, 2003).

de pacientes sobre seu estado de saúde, como resultado de uma intervenção e cujos economistas denominam de utilidade. A construção de um AVAQ envolve um estado de saúde valorizado pelo paciente, avaliado através de instrumentos de medida de qualidade de vida relacionada com a saúde das pessoas. Estes instrumentos geram um valor numa escala que possui dois pontos extremos: 0 (morte) e 1 (saúde perfeita). Este valor é multiplicado pelo tempo no qual o indivíduo permanece nesta situação de saúde (DRUMMOND et al., 2005; UGÁ, 2002; MOTA; FERNANDEZ; COELHO, 2003).

Existem dois tipos de métodos para o cálculo das utilidades, os indiretos e os diretos. Nos métodos indiretos são utilizados questionários em que os estados de saúde estão descritos em atributos com diferentes níveis de funcionalidade. A estes estados de saúde é atribuído um valor relativo de preferência. Alguns exemplos de instrumentos de medida de preferência indireta são: Health Utilities Index, Quality of Well-Being, EuroQol (DRUMMOND et al., 2005; GOLD et al., 1996).

Os três instrumentos diretos mais utilizados para a mensuração de utilidades são o risco padrão (*standard gamble*), a troca temporal (*time trade-off*) e a técnica de pontuação de escala (*rating scale*) (DRUMMOND et al., 2005; GOLD et al., 1996).

5.4.4 Análise de custo-benefício

É a avaliação das opções de tratamento em termos de suas vantagens ou desvantagens econômicas. Neste tipo de análise, são comparados os valores de todos os recursos consumidos (custos), com o valor dos resultados em

unidades monetárias deste tratamento, como por exemplo, diminuição do valor gasto pelo menor número de dias que o paciente necessita internação hospitalar (VILLAR, 1995).

5.5 Estimativa dos custos

Os custos dos tratamentos são componentes essenciais de uma avaliação econômica e representam a valoração monetária do impacto da intervenção sobre o consumo de recursos utilizados para o tratamento.

Os custos a serem avaliados em uma intervenção em saúde podem ser classificados em dois grandes grupos (IUNES, 2002): custos diretos e custos indiretos.

Os custos diretos são aqueles relacionados diretamente com a intervenção. Eles podem ser divididos em custo direto médico ou custo direto não médico. Os primeiros estão relacionados diretamente com a intervenção (medicamento, exames laboratoriais, tratamento de efeitos adversos, hospitalização, etc.), enquanto que os custos não médicos incluem o transporte do paciente até a unidade de saúde, cuidados em casa, dentre outros.

Os custos indiretos estão relacionados com mudanças na capacidade produtiva do indivíduo e se traduz, fundamentalmente, pelo período de afastamento do trabalho e suas implicações em termos de (perda de) produtividade, salários e pagamentos de benefícios, nas óticas do trabalhador/doente, empregador e governo (Previdência Social). Atualmente verifica-se a adoção de uma variedade de abordagens para mensurar custos indiretos, e sua inclusão ou não em estudos de avaliação econômica ainda

permanece como uma questão em aberto (FOX – RUSHBY; CAIRNS, 2005; BROWER; RUTTEN; KOOPMANSCHAPP, 2001).

Para a realização de um estudo de avaliação econômica de um medicamento, devem ser incluídos todos os custos relacionados com o tratamento considerados relevantes da perspectiva eleita para o estudo (DRUMMOND et al., 2005; GORSKY; HADDIX; SHAFFER, 1996).

A estimativa dos custos de um tratamento em uma avaliação econômica normalmente é dividida em três etapas (DRUMMOND et al., 2005; FOX-RUSHBY; CAIRNS, 2005; BROWER; RUTTEN; KOOPMANSCHAPP, 2001):

- Identificação dos recursos consumidos.
- Medida e quantificação dos recursos consumidos.
- Valoração dos recursos consumidos.

5.6 Levantamento dos desfechos esperados

Os efeitos terapêuticos das opções avaliadas (desfechos clínicos) devem ser identificados e quantificados para a realização de um estudo de avaliação econômica. É recomendado que essa informação se obtenha de ensaios clínicos randomizados, porém também podem ser utilizadas informações provenientes de estudos epidemiológicos, bases de dados ou registros hospitalares. A correta medida dos resultados é de extrema importância, pois dela dependerá a qualidade do estudo. Por isso, sempre que possível deve-se recorrer a estudos com maior validade metodológica possível (DRUMMOND et al., 2005).

Uma importante alternativa metodológica para a realização de estudos de avaliação econômica em saúde é a utilização de modelos econômicos. Os

modelos são representações simplificadas de um cenário real, onde apenas os componentes considerados mais importantes são avaliados, utilizando dados clínicos e epidemiológicos para projetar e simular resultados futuros através de probabilidades e cálculos matemáticos (BRENNAN; AKEHURST, 2000).

Na construção de um modelo o pesquisador deve determinar o impacto das intervenções na saúde, conhecendo os estados de saúde que possam ocorrer como consequência da intervenção, a probabilidade de que cada estado de saúde possa ocorrer, quando cada situação é mais provável que ocorra e por quanto tempo. Os estados de saúde são considerados uma seqüência de eventos e decisões conseqüentes que ocorrem durante ou seguindo uma intervenção (GOLD et al., 1996). É importante que o pesquisador considere todos os eventos que tenham impacto na saúde do paciente ou que gerem custos.

A próxima etapa é definir a seqüência de eventos que segue e estimar com a maior precisão a probabilidade que estes ocorrem. A probabilidade expressa o grau de incerteza que um evento possa ocorrer numa escala de 0.0 (certeza que o evento não irá ocorrer) a 1.0 (certeza que o evento irá ocorrer) (GOLD et al., 1996). As probabilidades dos eventos para cada população ou grupo de indivíduos podem ser estimadas através de ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte, opiniões de especialistas, ou usando uma compilação de diversos estudos para simular o que ocorre com um paciente se tal intervenção for feita. A técnica de modelagem mais utilizada em estudos de avaliação econômica é conhecida como análise de decisão clínica.

5.7 Análise de decisão clínica

A análise de decisão clínica é uma abordagem quantitativa, sistemática e descritiva para obter o valor relativo de diferentes opções de tratamento.

O método mais comum neste tipo de análise é conhecido como árvore de decisão. Este método é utilizado para relacionar custos e conseqüências através da evidência disponível, proporcionando uma representação gráfica das opções de tratamento, dos resultados associados a estas opções e das probabilidades de que se produzam.

A árvore de decisão é criada no sentido da esquerda para a direita, é composta por nós e ramos (Figura 1). Os ramos da árvore representam as alternativas e os cursos destas alternativas. Os nós podem ser de decisão, de probabilidade, ou de resultados.

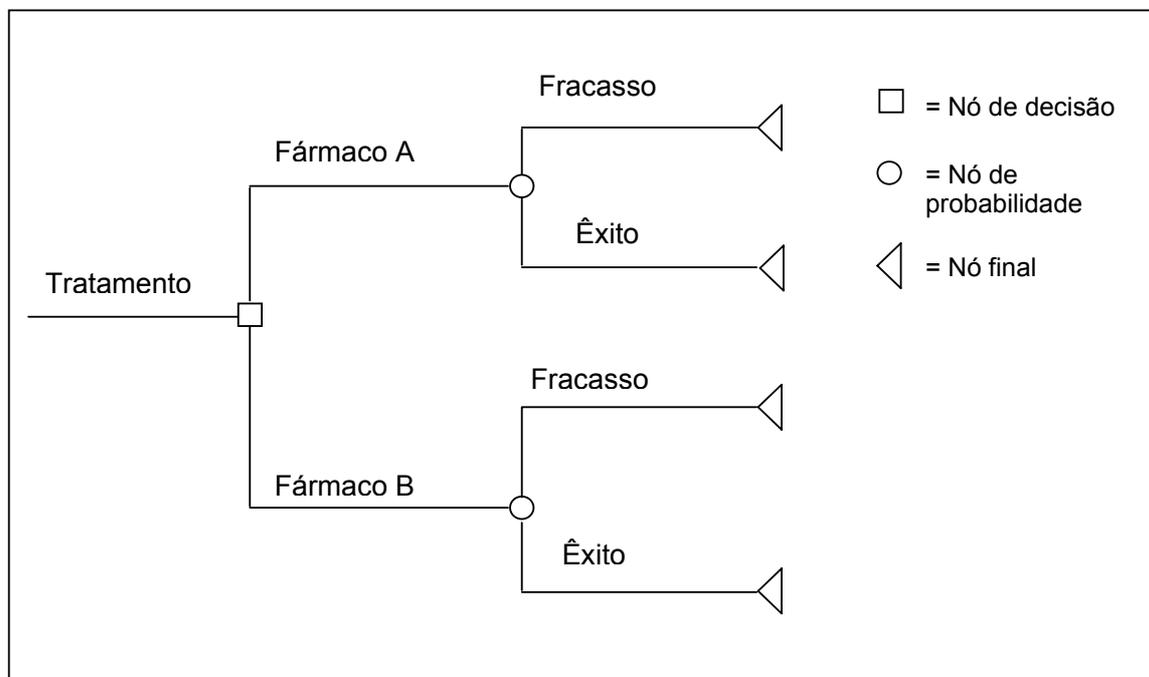


Figura 1: representação esquemática de árvore de decisão (adaptado de GRAF VON DER SCHULEMBURG; KIELHORN; ANTOÑANZAS, 2002).

Os nós de decisão, representados por quadrados, estão localizados habitualmente na origem da árvore, deste nó partem dois ou mais ramos segundo o número de alternativas a serem avaliadas. Os nós de probabilidade são representados por círculos e deles podem partir dois ou mais ramos, segundo as variáveis consideradas. Estes nós são dependentes das probabilidades estimadas (eficácia, efeitos adversos, etc.). Os nós finais são representados por triângulos e estão situados no final da árvore determinando o ponto final da avaliação.

A seqüência de nós normalmente segue uma seqüência temporal dos eventos. As probabilidades de cada ramo da árvore podem ser obtidas da literatura ou de um estudo realizado pelo próprio investigador. A somatória das probabilidades de todos os ramos que saem de um mesmo círculo deve ser sempre igual a um. O resultado final de cada uma das alternativas é obtido multiplicando as respectivas probabilidades pelos valores atribuídos a cada um dos ramos da árvore (DETSKY et al., 1997).

5.7.1 Modelos de Markov

Uma outra forma de modelagem da evolução de uma doença utilizada para estimar os custos e resultados de intervenções em saúde é conhecida como modelo de Markov.

Os modelos de Markov são, geralmente, utilizados para representar processos aleatórios que se desenvolvem durante um determinado período de tempo. Na avaliação econômica em saúde, este método é particularmente utilizado para modelar a evolução de doenças crônicas. Os modelos de Markov

assumem que há um número finito de distintos estados de saúde e ao longo do tempo o paciente deve pertencer a um (e apenas um) destes estados. Desta forma, a doença estudada é dividida em distintos estados, chamados de estados de Markov. Na seqüência são atribuídas probabilidades de transição que representam o risco do paciente em se mover de um estado de Markov para outro durante um período de tempo chamado de ciclo de Markov. O modelo estima a utilização de recursos e as conseqüências dos desfechos em saúde associados a cada intervenção por meio de uma simulação, onde uma coorte hipotética de pacientes atravessa o modelo, de acordo com as probabilidades de transição entre os estados e o número total de ciclos utilizados, gerando os custos e resultados acumulados durante este processo (BRIGGS; SCHULPHER, 1998).

5.8 Apresentação dos resultados de estudos de avaliação econômica

Na maioria das vezes em um estudo de avaliação econômica, o resultado final da comparação entre as duas opções pode ser apresentado mediante duas formas: razão de custo-efetividade de cada alternativa ou razão incremental de custo-efetividade.

Na razão de custo efetividade o total de custos de uma alternativa é dividido pelos seus resultados clínicos, resultando numa razão que representa o custo monetário por resultado clínico. Desta forma poder-se-ia escolher a alternativa com o menor custo por resultado clínico. A utilização de um plano de custo efetividade é uma forma útil de exemplificar os resultados ao comparar duas ou mais intervenções (Figura 2).

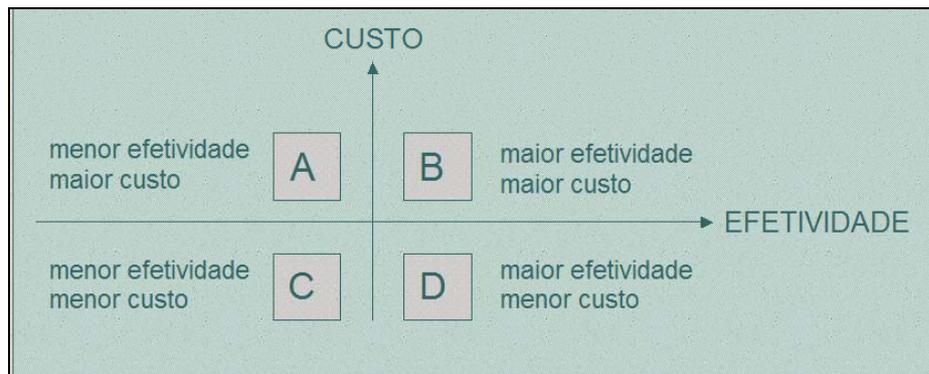


Figura 2: Plano de custo-efetividade (VILLAR, 1995).

O eixo horizontal mede as diferenças em efetividade das intervenções e o eixo vertical as diferenças em custos. Seria desejável que a alternativa a ser selecionada estivesse situada sempre na área D do gráfico, apresentando maior efetividade e menor custo em relação às outras alternativas. Quando esta situação acontece, esta opção é chamada de dominante, e a opção situada no quadrante A, com menor efetividade e maior custo, é chamada de alternativa dominada. Porém, na maioria das vezes os resultados de um estudo de avaliação econômica expressam alternativas que estariam situadas nas áreas C e B do gráfico, exigindo uma avaliação dos custos e da efetividade incremental das opções.

A razão incremental de custo-efetividade é definida como o custo adicional necessário para atingir uma unidade extra de benefício clínico. É calculada pela diferença entre o custo de duas intervenções, dividido pela diferença entre as suas efetividades.

$$\text{Razão Incremental Custo Efetividade} = \frac{\text{Custo B} - \text{Custo A}}{\text{Efetividade B} - \text{Efetividade A}}$$

5.9 Ajuste temporal (desconto)

O horizonte temporal é o período durante o qual a tecnologia em saúde avaliada apresenta custos e efeitos relevantes. Em algumas ocasiões é necessário fazer um ajuste nos custos e resultados calculados em função do tempo em que eles transcorrem. Quando os custos e resultados são produzidos em um período superior a um ano, existe a necessidade de transformá-los em unidades equivalentes as do ano zero (momento em que se realiza a avaliação).

O desconto é um processo de redução de custos e benefícios futuros ao presente valor fiscal. Esta operação consiste em ajustar as quantidades futuras por um fator de desconto, que depende de uma taxa de desconto e do período de tempo transcorrido. Conforme Villar (1995), a fórmula para encontrar o valor atual (**VA**) de uma quantidade **X** disponível dentro de **t** anos, sendo **r** a taxa de desconto utilizada é:

$$\mathbf{VA = X / (1 + r)^t.}$$

As taxas de desconto recomendadas pela literatura para estudos de avaliação econômica de intervenções em saúde costumam variar entre 3 a 6% (DRUMMOND et al., 2005; FOX-RUSHBY; CAIRNS, 2005; GOLD et al., 1996).

5.10 Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade visa testar até que ponto as oscilações nas variáveis relevantes do estudo podem afetar as conclusões. É um procedimento analítico que avalia a solidez dos resultados de um estudo, mediante o cálculo de mudanças nos resultados e nas conclusões que se produzem quando variáveis chaves do problema mudam em um intervalo específico de valores (MINISTÉRIO

DA SAÚDE, 2005). As conclusões de uma avaliação econômica são consideradas sólidas se as modificações realizadas nos parâmetros mais importantes não produzem mudanças nos resultados finais (VILLAR, 1995).

A realização de uma análise de sensibilidade implica três passos:

- Identificar os parâmetros sobre os quais existe incerteza com relação ao seu valor real.
- Identificar o intervalo de valores que pode tomar este parâmetro.
- Recalcular os resultados do estudo com os diferentes valores destes parâmetros.

III - Perfil dos pacientes com diagnóstico de esquizofrenia atendidos no CAPS II Policlínica Central de Florianópolis

1 Introdução

O Centro de Atenção Psicossocial (CAPS) é um serviço de saúde aberto e comunitário do Sistema Único de Saúde (SUS), considerado um lugar de referência e tratamento para pessoas que sofrem com transtornos mentais, psicoses, neuroses graves e demais quadros, cuja severidade e/ou persistência justifiquem sua permanência num dispositivo de cuidado intensivo, comunitário, personalizado e promotor de qualidade de vida. O objetivo destes Centros é oferecer atendimento à população de sua área de abrangência, realizando o acompanhamento clínico e a reinserção social dos pacientes pelo acesso ao trabalho, lazer, exercício dos direitos civis e fortalecimento dos laços familiares e comunitários. Atualmente, os serviços ambulatoriais têm sido a principal porta de entrada para as pessoas que buscam atendimento em saúde mental (BRASIL, 2005).

A esquizofrenia é considerada uma das mais importantes e preocupantes doenças psíquicas, devido a sua alarmante incidência mundial, acometendo indivíduos de todas as classes sociais e raciais; ao seu início precoce; a sua tendência a cronicidade; e à associação de fatores debilitantes nas áreas sociais, vocacionais e pessoais.

O tratamento deve ser contínuo e com duração indefinida, para um transtorno que muitas vezes tende a ser vitalício em suas manifestações. O

objetivo do tratamento é a maximização da qualidade de vida e restituição da normalidade da vida do paciente. Envolve a eliminação dos sintomas, a prevenção de recaídas, a redução na prevalência de deficiências residuais e a recuperação do indivíduo no nível psíquico, interpessoal e social (FLEISCHHACKER, 2005).

Para atingir estes objetivos e principalmente para promover a reintegração do paciente à família e à sociedade, além do tratamento farmacológico, faz-se necessário um processo contínuo de reabilitação do paciente através de uma abordagem psicossocial comunitária, contando com apoio de uma equipe multidisciplinar.

O interesse em tratamentos psicossociais tem duas razões: primeiro, do reconhecimento de que agentes farmacológicos têm um impacto limitado na recuperação do funcionamento social; e segundo, que a redução do período de internação levou pacientes em remissão parcial a serem tratados na comunidade e seus familiares tornaram-se as principais pessoas envolvidas no cuidado destes pacientes. Psicoterapia individual ou em grupo, terapia ocupacional, programas de reabilitação e intervenções familiares são os principais tipos de intervenção. Como a medicação, o tipo de tratamento psicossocial deve ser indicado de acordo com as necessidades do indivíduo. Esta necessidade depende da fase da doença, e das condições sócio-econômicas e culturais e de sua família.

2 Objetivos

2.1 Objetivo geral

Descrever o serviço realizado pelo Centro de Atenção Psicossocial (CAPS) II – Policlínica Central de Florianópolis e o perfil dos pacientes portadores de esquizofrenia atendidos neste local.

2.2 Objetivos específicos

Descrever as características do local em que foi realizada a coleta de dados para o estudo de avaliação econômica.

Descrever o perfil dos pacientes recebendo os medicamentos que serão avaliados no estudo de avaliação econômica.

3 Métodos

Foi realizado um inquérito (*survey*) tendo como população de estudo pacientes com diagnóstico de esquizofrenia em atendimento no ambulatório de psiquiatria do Centro de Atenção Psicossocial (CAPS) II Policlínica Central de Florianópolis, Santa Catarina.

3.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo pacientes adultos, diagnosticados pelos psiquiatras do CAPS de acordo com a décima edição da Classificação Internacional das Doenças (CID10), em alguma das subclassificações da esquizofrenia de F20. a F20.9, que estivessem recebendo antipsicóticos de segunda geração fornecidos pelo SUS ou haloperidol, e que receberam

atendimento ambulatorial no CAPS II Policlínica Central de Florianópolis no período de 04/07/2006 a 04/09/2006.

3.2 Coleta dos dados

A coleta de dados foi realizada de forma presencial pelo próprio pesquisador durante os meses de julho a setembro de 2006. Foi utilizado um roteiro construído em forma de banco de dados, utilizando o programa EPIDATA® 3.6, (Apêndice 1, bloco 1). Os dados foram coletados nos prontuários médicos de cada paciente, referentes a todo o período de acompanhamento do paciente no CAPS, desde a data de sua inscrição até o momento da coleta de dados.

3.3 Aspectos éticos

A pesquisa foi realizada com o consentimento da direção do CAPS e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina, Parecer nº 270/05 (Anexo 1), conforme estabelece a Resolução nº 196 do Conselho Nacional de Saúde de 1996 (CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE, 1996).

4 Resultados

4.1 Descrição do CAPS

A coleta de dados para o desenvolvimento desta dissertação foi realizada no Centro de Atenção Psicossocial (CAPS) II Policlínica Central, subordinado à Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina localizado na Policlínica Central, município de Florianópolis/SC. Além deste CAPS, o município

de Florianópolis conta com uma outra unidade de CAPS II, uma unidade de CAPSad e uma unidade de CAPSi, os três sob gestão municipal. O CAPS II Policlínica Central vem funcionando desde 1989.

O atendimento aos pacientes no CAPS II Policlínica Central é realizado de segunda à sexta-feira das 7h às 19h. Este atendimento é conduzido por uma equipe multiprofissional que se divide em dois turnos. Esta equipe é composta por dois terapeutas ocupacionais, duas enfermeiras, três psicólogas, um médico psiquiatra, uma artista plástica e dois auxiliares administrativos, totalizando 11 profissionais. Também funciona neste CAPS a residência em psiquiatria do Estado de Santa Catarina que conta com dois médicos psiquiatras preceptores da residência, dois médicos residentes no segundo ano de residência em psiquiatria e quatro médicos no primeiro ano de residência em psiquiatria.

A equipe se divide em diversas atividades que acontecem diariamente no CAPS, as principais modalidades de atendimento são:

- Atendimento psiquiátrico e atendimento psicológico individual, ambos realizados com os pacientes e familiares na forma de entrevistas, aconselhamento ou intervenções terapêuticas de diversas naturezas;
- atendimentos grupais, realizados pelos profissionais da unidade na forma de assembléias, grupos operativos, grupos terapêuticos e outras atividades das quais pode participar a família;
- Ambulatório médico-psiquiátrico de acompanhamento clínico e;
- Realizações de oficinas terapêuticas.

Atualmente são realizados, em média, 500 atendimentos mensais entre as diferentes modalidades. Além da demanda espontânea, os pacientes são encaminhados ao CAPS por outros serviços de saúde, como por exemplo, as unidades básicas de saúde da rede municipal, o Instituto de Psiquiatria de Santa Catarina e o ambulatório de psiquiatria do Hospital Universitário.

Previamente à inscrição no CAPS, o paciente passa por uma triagem realizada por um profissional ligado ao serviço. Após essa triagem o paciente é encaminhado para as diferentes modalidades de atendimento ou, se necessário, para um encaminhamento externo.

4.2 Características dos pacientes

No período em que a pesquisa foi realizada, 88 pacientes vinham freqüentando regularmente o ambulatório de esquizofrenia do CAPS. Destes, foram avaliados 59 prontuários que respeitaram os critérios de inclusão. Dos 29 prontuários que foram excluídos, em 12 os pacientes não recebiam a medicação em estudo e 17 não estavam com o diagnóstico confirmado segundo os critérios do CID-10.

Em relação à procedência dos pacientes, este CAPS atende pacientes naturais de Florianópolis, de outros municípios do Estado e de outros estados, moradores de Florianópolis e municípios vizinhos, conforme a Tabela 3.

Tabela 3: Caracterização dos pacientes atendidos no CAPS II Policlínica Central no período de 04/07/06 a 04/09/2006, segundo a procedência e local de residência.

Procedência	Nº de pacientes	%
Natural de Florianópolis	22	37,3
Natural de outros municípios de SC	20	33,89
Natural de municípios de outros estados	17	28,81
Total	59	100
Local de residência		
Residente em Florianópolis	47	79,7
Residente em outros municípios da Grande Florianópolis	12	20,3
Total	59	100

Na descrição por gênero observou-se uma percentagem maior de pacientes do sexo masculino (Tabela 4).

Tabela 4: Caracterização dos pacientes atendidos no CAPS-II – Policlínica Central no período de 04/07/2006 a 04/09/2006, segundo o gênero.

Gênero	Nº de pacientes	%
Homens	47	79,7
Mulheres	12	20,3
Total	59	100

Nas Tabelas 5 e 6 são mostrados, respectivamente, os dados referentes à idade dos pacientes no momento da inscrição no CAPS e o tempo de acompanhamento dos pacientes no mesmo.

Tabela 5: Caracterização dos pacientes atendidos no CAPS-II – Policlínica Central, segundo a idade dos pacientes no momento da inscrição.

Idade	Nº de pacientes	%
< 25 anos	9	15,3
25-35 anos	27	45,8
35-45 anos	12	20,3
> 45 anos	11	18,8
Total	59	100

Tabela 6: Tempo de acompanhamento dos pacientes no CAPS-II – Policlínica Central.

Tempo de acompanhamento	Nº de pacientes	%
Há menos de um ano	1	1,7
Entre 1 a 3 anos	47	79,7
Há mais de 3 anos	11	18,6
Total	59	100

No momento da avaliação a idade média dos pacientes era de 35,42 anos e o tempo de acompanhamento no CAPS era, em média, de 873,54 dias.

A análise dos prontuários em relação ao exercício de atividade profissional e estado civil (Tabela 7) mostrou um baixo percentual de pacientes exercendo atividade profissional e um elevado percentual de pacientes solteiros. Entre os 59 pacientes avaliados, 44 (74,6%) vieram ao CAPS para a primeira consulta com uma pessoa acompanhante e 15 (25,4%) vieram desacompanhados.

Tabela 7: Caracterização dos pacientes atendidos no CAPS-II – Policlínica Central no período de 04/07/2006 a 04/09/2006, segundo o exercício de atividade profissional e o estado civil.

Exercício de atividade profissional	Nº de pacientes	%
Exerce atividade profissional	13	22
Não exerce atividade profissional	46	88
Total	59	100
Estado civil	Nº de pacientes	%
Solteiro	45	76,3
Casado	8	13,6
Divorciado	4	6,8
Viúvo	2	3,4
Total	59	100

Em 16 (27,12%) prontuários foram encontrados registros de que estes pacientes eram usuários de algum tipo de substância de abuso.

Com relação ao diagnóstico de esquizofrenia dos pacientes, segundo os critérios do CID-10, constava em 26 (44,1%) prontuários o diagnóstico de F20. - não especificado. Para os outros prontuários 26 (44,1%) foram diagnosticados como F20.0 - Esquizofrenia paranóide, e 7(11,9%) com F20.5 - Esquizofrenia residual.

5 Discussão

As características estruturais do CAPS II Policlínica Central e a composição da equipe de profissionais seguem as recomendações do Ministério da Saúde indicadas pela Portaria nº 336/MS. De acordo com esta Portaria, a equipe técnica mínima para constituição de uma CAPS II é: 1 (um) médico psiquiatra, 1 (um) enfermeiro com formação em saúde mental, 4 (quatro)

profissionais de nível superior (psicólogo, assistente social, terapeuta ocupacional, pedagogo, ou outro profissional necessário), 6 (seis) profissionais de nível médio.

As atividades desenvolvidas e o perfil dos profissionais podem ser um indicativo da sua função de suporte na atenção à saúde mental, prestando atendimento clínico em regime de atenção diariamente. Contudo, características importantes quanto à função de um CAPS, como a promoção da inserção social das pessoas com transtornos mentais por meio de ações intersetoriais e a regulação da rede de assistência em saúde mental na sua área de atuação, não foram objetivos de avaliação deste trabalho.

Em relação ao perfil dos pacientes, no grupo estudado houve um predomínio de pacientes do sexo masculino (79,7%). Entretanto, a literatura indica prevalência igual entre gêneros. Um estudo realizado por Andreoli e colaboradores (2004), avaliando a utilização dos CAPS na cidade de Santos, relatou 53% dos pacientes diagnosticados com esquizofrenia como sendo do sexo masculino. Estudos de seguimento mostram que o sexo é um importante fator preditivo no curso e na evolução da esquizofrenia. Independentemente da medida de desfecho clínico – tempo de permanência no hospital, número de recaídas, remissão de sintomas, adaptação social e número de suicídios –, as mulheres mostram uma melhor evolução clínica do que os homens (CHAVES, 2000). O sexo masculino também está associado a uma personalidade pré-mórbida mais comprometida, probabilidade maior de permanecer solteiro, idade de início mais precoce, sintomas negativos, pior resposta ao tratamento e alterações cerebrais estruturais (CHAVES, 2000). Estes fatores podem indicar uma maior necessidade de

utilização dos serviços ambulatoriais de atenção e tratamento por parte de pacientes do sexo masculino.

A idade média dos pacientes e a maior percentagem destes na faixa etária de 25 a 35 anos, corrobora com a característica da esquizofrenia em manifestar-se no início da idade adulta, principalmente em pacientes do sexo masculino.

O percentual de pacientes exercendo atividade profissional e o elevado percentual de pacientes solteiros demonstra as dificuldades encontradas por pacientes esquizofrênicos no estabelecimento de relações sociais e a importância do tratamento psicossocial em restabelecer esta possibilidade de relacionamento.

O percentual de pacientes que relatavam uso de substâncias de abuso reflete uma preocupação dos profissionais da área da saúde mental quanto às implicações desta prática no resultado dos tratamentos. Diversos estudos têm relatado efeitos negativos do abuso de substâncias psicoativas em pessoas com transtornos mentais graves. A evolução clínica e social destes pacientes pode ser pior que a observada em pessoas com transtornos mentais graves sem esta comorbidade (MENEZES et al., 1996). Estudos evidenciam que indivíduos usuários de substâncias de abuso utilizam com maior frequência os serviços de emergência psiquiátrica, são internados mais frequentemente, permanecem maior tempo no hospital, e apresentam mais episódios de comportamento agressivo quando internados (MENEZES et al., 1996; RATTO, 2005).

6 Considerações finais

A escolha da realização da coleta de dados para a contextualização da pesquisa numa unidade de CAPS deve-se, principalmente, às características de atenção e acompanhamento ambulatorial realizadas por esse serviço aos pacientes portadores de esquizofrenia dentro do Sistema Único de Saúde. Os Centros de Atenção Psicossocial exercem importante papel como principal mecanismo de atendimento clínico ambulatorial aos pacientes com transtornos mentais dentro da atual Política de Saúde Mental brasileira.

Existem poucos estudos no Brasil que descrevem o perfil dos usuários dos serviços de CAPS publicados em periódicos. A maioria dos trabalhos traz concepções teóricas do modelo de assistência proposto (PELISOLI; MOREIRA, 2005). O presente estudo buscou descrever o perfil dos pacientes usuários da medicação avaliada no estudo econômico, atendidos no CAPS, estabelecendo as características de pacientes com diagnóstico de esquizofrenia da perspectiva do SUS, visando uma melhor contextualização para avaliação econômica apresentada nos capítulos seguintes.

Como uma importante limitação desta pesquisa, observamos a não-utilização de instrumentos validados para a confirmação das hipóteses diagnósticas, existindo a possibilidade de diagnósticos imprecisos haverem sido incluídos ou excluídos.

Outra limitação observada diz respeito à qualidade das informações registradas nos prontuários, uma vez que muitos desses registros encontravam-se ilegíveis ou ausentes. Alguns fatores importantes, como o número de internações hospitalares, a frequência de utilização de serviços de oficina terapêutica, ou o

recebimento de benefício por invalidez, não puderam ser verificados pelas imprecisões nos registros realizados.

Um modelo de registro eletrônico de características relacionadas aos pacientes e da resposta destes aos tratamentos recebidos vem sendo elaborado e discutido pelos psiquiatras do CAPS. Sua adoção seria de grande valor na superação destas limitações, bem como um importante recurso para a realização de futuras pesquisas.

IV - Tratamento farmacológico da esquizofrenia no CAPS II Policlínica Central de Florianópolis.

1 Introdução

A distribuição de medicamentos empregados no tratamento da esquizofrenia para pacientes atendidos no Sistema Único de Saúde em Santa Catarina é feita através de programas específicos que seguem a Política e as diretrizes ditadas pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 1998).

Os medicamentos antipsicóticos de primeira geração clorpromazina e haloperidol são disponibilizados pelo Programa para a Aquisição de Medicamentos Essenciais para a Saúde Mental, instituído pela Portaria GM/MS nº 1.077, de agosto de 1999 (BRASIL, 1999). O Programa Saúde Mental é operacionalizado pelos municípios, após habilitação perante SES/SC, subsequente à apresentação de projeto contendo a descrição dos serviços de saúde mental que serão ou estão estruturados, devendo ser implementado um Centro de Atenção Psicossocial (CAPS) ou Serviços Básicos de Saúde Mental (BRASIL, 1999).

Os medicamentos são fornecidos pela Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina (SES/SC) e repassados aos municípios, conforme cronograma pré-estabelecido pela Diretoria de Assistência Farmacêutica (DIAF), após aprovação do serviço de saúde mental pela Coordenação Estadual de Saúde Mental. A dispensação dos medicamentos na rede ambulatorial deverá ser feita pelo farmacêutico responsável pela unidade e deverá ser acompanhada de orientações e informações aos pacientes e só haverá a dispensação aos

pacientes que estiverem em tratamento nos serviços de saúde mental e CAPS (SANTA CATARINA, 2005).

Os medicamentos que compõem este Programa são aqueles constantes da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (BRASIL, 2006), que se enquadram no Grupo Terapêutico “Medicamentos que atuam no Sistema Nervoso Central”. Cada Comissão Intergestora Bipartite (CIB) define o elenco que será disponibilizado em seu Estado. Os medicamentos disponibilizados pelo Programa de Medicamentos para a área de Saúde Mental em Santa Catarina estão descritos na Tabela 8.

Tabela 8: Elenco dos medicamentos da Saúde Mental pactuado pela CIB /SC.

Medicamento	Concentração	Apresentação	Categoria terapêutica
Amitriptilina, Cloridrato	25mg	Comprimido	Antidepressivo
Biperideno, Cloridrato	2mg	Comprimido	Antiparkinsoniano
Carbamazepina	200mg	Comprimido	Anticonvulsivante
Lítio, Carbonato	300mg	Comprimido	Antidepressivo
Clorpromazina	100mg	Comprimido	Antipsicótico
Diazepam	10mg	Comprimido	Hipnótico/ansiolítico
Fenitoina Sódica	100mg	Comprimido	Anticonvulsivante
Fenobarbital Sódico	100mg	Comprimido	Anticonvulsivante
Haloperidol	5mg	Comprimido	Antipsicótico
Imipramina, Cloridrato	25mg	Comprimido	Antidepressivo

Fonte: SES/SC/2005.

A Portaria GM/MS n° 1.077 define que o elenco de medicamentos é financiado pelos gestores federal (80%) e estadual (20%), sendo que a transferência dos recursos deve ser condicionada à contrapartida dos Estados e do Distrito Federal. Os Estados e Municípios que se integrarem ao Programa

poderão adquirir, de forma complementar, por meio de recursos próprios, outros medicamentos essenciais que julgarem necessários, não previstos no elenco nacional (BRASIL, 1999). Os recursos financeiros do Ministério da Saúde devem ser repassados para os fundos estaduais de saúde e do Distrito Federal. As Comissões Intergestoras Bipartite definem os pactos para aquisição e distribuição dos medicamentos e/ou transferências dos recursos financeiros aos Municípios, sob qualquer forma de gestão, que possuam rede pública de atenção ambulatorial de Saúde Mental.

Os antipsicóticos de segunda geração são disponibilizados por meio do Programa de Medicamentos Excepcionais, um programa instituído pelo Ministério da Saúde, de abrangência nacional, com financiamento do governo federal para fornecimento de medicamentos considerados de alto custo, geralmente de uso contínuo, utilizados em nível ambulatorial no tratamento de doenças crônicas e raras (BRASIL, 2002 b). A partir de um elenco de medicamentos selecionados nacionalmente e divulgado por meio de portaria, os estados estabelecem o elenco estadual, adequado à realidade local. Os antipsicóticos de segunda geração incluídos na Portaria nº 1318 do Ministério da Saúde de 23 de julho de 2002 são: risperidona, clozapina, quetiapina, ziprasidona e olanzapina. A SES/SC disponibiliza no seu elenco estadual risperidona, clozapina, ziprasidona e olanzapina.

O acesso ao Programa de Medicamentos Excepcionais se dá por meio de abertura de processo de solicitação de medicamento em um Centro de Custo desse Programa, ao qual o município onde o paciente reside deve estar vinculado.

A inclusão dos pacientes que receberão os antipsicóticos de segunda geração pelo Programa de Medicamentos Excepcionais é definida no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Esquizofrenia Refratária. Este documento estabelece os critérios de diagnóstico, o tratamento preconizado com os medicamentos disponíveis nas respectivas doses, os mecanismos de controle, o acompanhamento e a verificação de resultados, bem como os fluxogramas de tratamento e de dispensação dos medicamentos. No anexo 2 estão reproduzidos os fluxogramas de tratamento com risperidona, clozapina, ziprasidona e olanzapina (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

O item 4 do Protocolo Clínico define como critérios de inclusão para que os pacientes recebam a medicação, as seguintes condições:

a) ter diagnóstico de esquizofrenia pelos critérios do CID-10;

b) ter apresentado falha terapêutica, caracterizada por diminuição inferior a 30% dos escores prévios da Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica Ancorada (*Brief Psychiatric Rating Scale – BPRS-A*), à maior dose tolerável pelo paciente de pelo menos duas diferentes classes químicas de antipsicóticos, quais sejam:

I. Clorpromazina 300 a 1000 mg/dia ou tioridazina 400 a 800 mg/dia por três meses consecutivos;

II. Haloperidol: 6 a 15 mg/dia por três meses consecutivos;

Poderão ser incluídos neste protocolo pacientes com problemas graves que caracterizem intolerância aos antipsicóticos típicos, como:

a) discinesia tardia;

b) distonias graves;

- c) acatisia com risco de suicídio;
- d) síndrome neuroléptica maligna;
- e) diagnóstico de prolactinomas;
- f) câncer de mama prolactino-dependente.

O item 7 do protocolo estabelece que caracterizada refratariedade ou intolerância à clorpromazina ou tioridazina e/ou haloperidol e preenchidos os demais requisitos constantes do item 4, o paciente deverá ser tratado com risperidona. Na falha ou contra-indicação ao uso de risperidona é recomendada à utilização de clozapina. Na falha ou impossibilidade de uso da clozapina, é recomendada quetiapina ou ziprasidona ou olanzapina (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

Em janeiro de 2007 estavam cadastrados no Programa de Medicamentos Excepcionais em Santa Catarina, 3.703 pacientes recebendo medicação antipsicótica de segunda geração.

2 Objetivos

2.1 Objetivo geral

Descrever os tratamentos farmacológicos dos pacientes com diagnóstico de esquizofrenia acompanhados no Centro de Atenção Psicossocial (CAPS) II – Policlínica Central de Florianópolis.

2.2 Objetivos específicos

Identificar fatores relacionados aos medicamentos que possam influenciar na efetividade e nos custos do tratamento.

Descrever características relacionadas à posologia da medicação em estudo recebida pelos pacientes no CAPS II – Policlínica Central de Florianópolis.

Descrever a prescrição de outros medicamentos para tratamento e prevenção de efeitos adversos relacionados ao uso dos antipsicóticos.

3 Métodos

Foi realizado um inquérito (*survey*) tendo como população de estudo, pacientes com diagnóstico de esquizofrenia em atendimento no ambulatório de psiquiatria do Centro de Atenção Psicossocial (CAPS) II Policlínica Central de Florianópolis, Santa Catarina.

3.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo pacientes adultos, diagnosticados pelos psiquiatras do CAPS de acordo com a décima edição da Classificação Internacional das Doenças (CID10), em alguma das subclassificações da esquizofrenia de F20. a F20.9, que estivessem recebendo antipsicóticos de segunda geração fornecidos pelo SUS ou haloperidol, e que receberam atendimento ambulatorial no CAPS II Policlínica Central de Florianópolis no período de 04/07/2006 a 04/09/2006.

3.2 Coleta dos dados

A coleta de dados foi realizada de forma presencial pelo próprio pesquisador durante os meses de julho a setembro de 2006. Foi utilizado um roteiro construído em forma de banco de dados, utilizando o programa EPIDATA® 3.6, (Apêndice 1, bloco 2). Os dados foram coletados nos prontuários médicos de

cada paciente, referentes a todo o período de acompanhamento do paciente no CAPS, desde a data de sua inscrição até o momento da coleta de dados.

3.3 Aspectos éticos

A pesquisa foi realizada com o consentimento da direção do CAPS e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina, Parecer nº 270/05 (Anexo 1), conforme estabelece a Resolução nº 196 do Conselho Nacional de Saúde de 1996 (CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE, 1996).

4 Resultados

No período em que a pesquisa foi realizada, 88 pacientes vinham recebendo atendimento regular no ambulatório de esquizofrenia do CAPS. Destes, foram avaliados 59 prontuários que respeitaram os critérios de inclusão. Dos 29 prontuários que foram excluídos, em 12 os pacientes não recebiam a medicação em estudo e em 17 não estavam diagnosticados com esquizofrenia segundo os critérios do CID-10.

A primeira característica observada nos prontuários foi qual antipsicótico o paciente utilizava como medicação principal no momento da avaliação. O número de pacientes e a medicação utilizada são descritos na Tabela 9.

Tabela 9: Número de pacientes recebendo os antipsicóticos avaliados, atendidos no CAPS II Policlínica Central de Florianópolis no período de 04/07/2006 a 04/09/2006.

Antipsicótico	Nº de pacientes	%
Haloperidol	26	44,1
Olanzapina	16	27,1
Risperidona	6	10,2
Clozapina	6	10,2
Ziprasidona	5	8,5
Total	59	100

Todos os pacientes avaliados vinham recebendo a medicação antipsicótica como tratamento de manutenção. Apenas um paciente, recebendo haloperidol, estava sendo acompanhado no CAPS por menos de um ano (301 dias). A maioria dos pacientes vinha recebendo acompanhamento com a medicação antipsicótica por um período entre um a dois anos, independente do antipsicótico utilizado, caracterizando o perfil de acompanhamento ambulatorial de manutenção ao paciente esquizofrênico exercido pelo CAPS.

Na Tabela 10 são apresentados os dados referentes à medicação recebida e o tempo médio em que os pacientes estiveram em acompanhamento no CAPS recebendo esta medicação.

Tabela 10: Tempo médio de acompanhamento no CAPS desde a inscrição até o momento da avaliação por antipsicótico estudado.

Antipsicótico	Tempo médio de acompanhamento no CAPS com esta medicação (dias)	Varição (dias)
Haloperidol	836,46	301-2226
Risperidona	801,83	693-903
Clozapina	681,5	531-1343
Olanzapina	876,25	469-1975
Ziprasidona	921,8	693-1125
Total (média)	823,56	-

As doses dos antipsicóticos utilizadas pelos pacientes também foram avaliadas nos prontuários, os valores encontrados com a média da dose inicial recebida pelos pacientes, o número de pacientes que necessitaram troca de dose em cada grupo e, considerando a dose inicial mais os ajustes de dose, a dose média da medicação utilizada no período de acompanhamento no CAPS são apresentados na Tabela 11.

Tabela 11: Análise da dose utilizada de cada antipsicótico pelos pacientes atendidos no ambulatório de esquizofrenia do CAPS II Policlínica Central de Florianópolis.

Antipsicótico	Dose média inicial mg/dia (variação)	Nº de pacientes que necessitaram trocas de dose	Dose média utilizada no período de acompanhamento no CAPS mg/dia
Haloperidol N=26	8,5 (2-15)	15 (57,7%)	9,35
Risperidona N=6	3 (2-6)	3 (50%)	3,33
Clozapina N=6	391,6 (200-700)	6 (100%)	466,58
Olanzapina N=16	13,7 (10-20)	10 (62,5%)	14,54
Ziprasidona N=5	128 (80-160)	1 (20%)	130,64

N = Número de pacientes utilizando a medicação.

Outro fator avaliado nos prontuários foi a utilização de medicação secundária complementar ao tratamento antipsicótico. Todos os pacientes que utilizavam haloperidol receberam medicações complementares associadas ao tratamento principal em diferentes momentos durante o período de acompanhamento no CAPS. O biperideno foi a associação mais freqüente, sendo prescrita para 61,6% dos 26 pacientes recebendo haloperidol. Outros medicamentos prescritos, com suas respectivas doses e o número de pacientes que recebeu esta medicação, são descritos na Tabela 12.

Tabela 12: Medicação complementar prescrita ao tratamento com haloperidol em pacientes atendidos no ambulatório de esquizofrenia do CAPS II Policlínica Central de Florianópolis.

Medicação	Classe	Dose prescrita mg/dia	Nº de pacientes (%)
Biperideno	Antiparkinsoniano	2 - 6	16 (61,6)
Clorpromazina	Antipsicótico	25 - 300	6 (23,1)
Levomepromazina	Antipsicótico	25 - 100	14 (53,9)
Prometazina	Antihistamínico	25 - 100	15 (57,7)
Diazepam	Hipnótico/ansiolítico	10	3 (11,4)
Carbamazepina	Anticonvulsivante	400-800	3 (11,4)
Carbonato de lítio	Antidepressivo/Antimaníaco	900	2 (7,7)
Amitriptilina	Antidepressivo	50 -100	2 (7,7)
Imipramina	Antidepressivo	25 - 50	2 (7,7)
Fluoxetina	Antidepressivo	20 - 40	2 (7,7)
Ácido Valpróico	Anticonvulsivante	500	1 (3,8)

Com relação às associações utilizadas nos tratamentos de pacientes recebendo antipsicóticos de segunda geração, de acordo com os dados encontrados nos prontuários, dos 16 pacientes que recebiam olanzapina, seis necessitaram outros medicamentos associados ao tratamento principal. As medicações associadas por paciente com suas respectivas doses e o percentual de tempo recebendo esta medicação em relação ao tempo total de tratamento são apresentadas na Tabela 13.

Tabela 13: Medicação adicional prescrita aos pacientes recebendo olanzapina em pacientes atendidos no ambulatório de esquizofrenia do CAPS II Policlínica Central de Florianópolis.

Paciente	Medicamento 1 (% de tempo recebendo a dose durante o tempo total de tratamento).	Dose prescrita mg/dia	Medicamento 2 (% de tempo recebendo a dose durante o tempo total de tratamento).	Dose prescrita mg/dia
1	Clonazepam (37%)	1 - 2	Fluoxetina (62%)	20 - 40
2	Prometazina (22%)	50 - 100	-	-
3	Biperideno (100%)	2 - 4	-	-
4	Imipramina (29%)	50 - 150	Fluoxetina (41%)	20 - 40
5	Clonazepam (16%)	1 - 2	-	-
6	Fluoxetina (77%)	20 - 40	-	-

Dos seis pacientes que vinham recebendo a clozapina, cinco necessitaram utilizar medicação adicional ao tratamento. As medicações associadas por paciente com suas respectivas doses e o percentual de tempo recebendo esta medicação em relação ao tempo total de tratamento são apresentadas na Tabela 14.

Tabela 14: Medicação adicional prescrita aos pacientes recebendo clozapina em pacientes atendidos no ambulatório de esquizofrenia do CAPS II Policlínica Central de Florianópolis.

Paciente	Medicamento 1 (% de tempo recebendo a dose durante o tempo total de tratamento).	Dose prescrita mg/dia (variação)	Medicamento 2 (% de tempo recebendo a dose durante o tempo total de tratamento).	Dose prescrita mg/dia (variação)
1	Biperideno (59%)	2 - 6	Levomepromazina (28%)	25 -100
2	Ácido Valpróico (21%)	300 - 800	Amitriptilina (37%)	25 -100
3	Ácido Valpróico (90%)	300 - 800	-	-
4	Amitriptilina (50%)	25 -100	Clonazepam (50%)	1 - 2
5	Biperideno (87%) Ácido Valpróico (27%)	2 - 6 300 - 800	Fluoxetina (100%) Carbonato de Lítio (100%)	20 - 40 900

Nos seis pacientes recebendo risperidona, três receberam medicação adicional ao tratamento conforme visto na Tabela 15:

Tabela 15: Medicação adicional prescrita aos pacientes recebendo risperidona em pacientes atendidos no ambulatório de esquizofrenia do CAPS II Policlínica Central de Florianópolis.

Paciente	Medicamento	Dose prescrita mg/dia (variação)	% de tempo recebendo a dose no total do tratamento
1	Fluoxetina	20 - 40	25%
2	Clonazepam	1 - 2	100%
3	Fluoxetina	20 - 40	37%

Dos pacientes recebendo a ziprasidona quatro receberam outros medicamentos associados ao tratamento principal. As medicações associadas por paciente com suas respectivas doses e o percentual de tempo recebendo esta

medicação em relação ao tempo total de tratamento são apresentadas na tabela 16.

Tabela 16: Medicação adicional prescrita aos pacientes recebendo ziprazidona em pacientes atendidos no ambulatório de esquizofrenia do CAPS II Policlínica Central de Florianópolis.

Paciente	Medicamento 1 (% de tempo recebendo a dose durante o tempo total de tratamento).	Dose prescrita mg/dia	Medicamento 2 (% de tempo recebendo a dose durante o tempo total de tratamento).	Dose prescrita mg/dia
1	Diazepam (100%)	10	Fluoxetina (38%)	20-40
2	Biperideno (84%)	4	-	-
3	Clonazepam (28%)	2	Fluoxetina (72%)	20-40
4	Flurazepam (64%)	30	Tioridazina (77%)	100

As medicações associadas a cada antipsicótico de segunda geração, com suas respectivas doses e o número de pacientes que fez uso desta medicação são apresentadas na Tabela 17.

Tabela 17: Medicação complementar prescrita ao tratamento com antipsicóticos de segunda geração em pacientes atendidos no ambulatório de esquizofrenia do CAPS II Policlínica Central de Florianópolis.

Medicação	Classe	Dose prescrita mg/dia	Nº de pacientes
Olanzapina			
n=16			
N=6			
Clonazepam	Anticonvulsivante	1 - 2	2
Prometazina	Anti-histamínico	50 - 100	1
Biperideno	Antiparkinsoniano	2 - 4	1
Fluoxetina	Antidepressivo	20 - 40	3
Imipramina	Antidepressivo	50 - 150	1
Risperidona			
n=6			
N=3			
Fluoxetina	Antidepressivo	20 - 40	2
Clonazepam	Anticonvulsivante	1 - 2	1
Clozapina			
n=6			
N=5			
Ácido valpróico	Anticonvulsivante	300 - 800	3
Amitriptilina	Antidepressivo	25 -100	2
Levomepromazina	Antipsicótico	100	1
Clonazepam	Anticonvulsivante	1	1
Fluoxetina	Antidepressivo	20 - 40	1
Biperideno	Antiparkinsoniano	2 - 6	2
Carbonato de Lítio	Antidepressivo/Antimaníaco	900	1
Ziprasidona			
n=5			
N=4			
Biperideno	Antiparkinsoniano	4	1
Diazepam	Hipnótico/ansiolítico	10	1
Fluoxetina	Antidepressivo	20 - 40	2
Clonazepam	Anticonvulsivante	2	1
Tioridazida	Antipsicótico	100	1
Flurazepam	Hipnótico/ansiolítico	30	1

n= número total de pacientes; N= número de pacientes que recebeu medicação complementar.

5 Discussão

Observou-se no total de prontuários avaliados um maior número de pacientes recebendo o antipsicótico de primeira geração haloperidol. De acordo

com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Esquizofrenia Refratária (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002), este medicamento é considerado como primeira escolha no tratamento de pacientes esquizofrênicos. A dispensação do haloperidol na rede ambulatorial, pelo Programa Aquisição de Medicamentos Essenciais para a Saúde Mental, é provavelmente um fator que facilita o acesso a este medicamento pelos pacientes do SUS. Os antipsicóticos de segunda geração possuem critérios de dispensação mais rígidos e, de acordo com os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002), estão destinados apenas a pacientes que não respondam ou não tolerem o tratamento com antipsicóticos de primeira geração.

Nos pacientes recebendo antipsicóticos de segunda geração, observou-se um maior número utilizando a olanzapina que outros antipsicóticos. Esta característica também é observada no total de pacientes atendidos pelo Programa de Medicamentos Excepcionais em Santa Catarina (Tabela 18).

Tabela 18: Número de pacientes atendidos no Programa de Medicamentos Excepcionais recebendo antipsicóticos de segunda geração em Santa Catarina em Janeiro de 2007.

Antipsicótico	Concentração (mg)	Nº de pacientes cadastrados
Olanzapina	10	1751
Olanzapina	5	348
Risperidona	1	722
Ziprasidona	40	368
Ziprasidona	80	317
Clozapina	100	197
Total		3.703

Fonte: SES/SC 2007

O maior número de pacientes recebendo olanzapina entre os antipsicóticos de segunda geração não corresponde ao esperado, levando-se em consideração as recomendações do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Esquizofrenia Refratária (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002). De acordo com este Protocolo, a olanzapina deve ser utilizada em pacientes com refratariedade ou intolerância à clorpromazina, ou tioridazina e/ou haloperidol, com falha ou contra-indicação ao uso de risperidona e com falha ou impossibilidade de uso da clozapina. Os registros encontrados nos prontuários não foram suficientes para concluir a respeito da caracterização desta situação.

Também na literatura avaliada não foram encontradas evidências suficientes que demonstrem a superioridade da olanzapina sobre os outros antipsicóticos de segunda geração. A maioria das revisões sistemáticas apresenta estes medicamentos com um perfil de eficácia e segurança semelhantes e relata que a clozapina é o único antipsicótico que apresenta melhores resultados em pacientes não responsivos ao tratamento com outros antipsicóticos de segunda geração (GEDDES et al., 2000; BAGNALL et al., 2003; DUGGAN et al., 2005; JAYARAM; HOSALLI, 2006; GILBODY et al., 2006).

Com relação ao tempo de tratamento dos pacientes os valores encontrados neste levantamento demonstram o tratamento de manutenção com longo tempo de acompanhamento como uma característica comum a todos os pacientes atendidos no CAPS. A recomendação da literatura é de tratamento de manutenção de um a dois anos para pacientes que sofrem o primeiro episódio de esquizofrenia, e que os pacientes com episódios múltiplos devem estar em remissão por pelo menos cinco anos para que se discuta a descontinuação do

tratamento antipsicótico (KISSLING et al., 1991). Entretanto, estas recomendações devem ser vistas à luz do fato de que não existem estudos prospectivos da prevenção de recaídas que cubram um período maior que dois anos, e que todos os experimentos de descontinuação da medicação apresentaram taxas altas de recaída, mesmo em pacientes que estivessem em remissão por muitos anos antes da suspensão do tratamento farmacológico (FLEISCHHACKER, 2005).

O objetivo estratégico do tratamento de longa duração para pacientes que sofrem de transtornos esquizofrênicos, é principalmente minimizar o risco de recaída psicótica evitando suas conseqüências biológicas e psicossociais negativas. A eficácia dos antipsicóticos no tratamento de manutenção é usualmente avaliada pela redução nas taxas de recaída e de re-hospitalização (CSERNANSKY; MAHMOUD; BRENNER, 2002; TRAN et al. 1998). A utilidade da taxa de recaída depende da forma como esta foi avaliada. Taxas de recaídas baseadas no reaparecimento de sintomas variam notavelmente de estudo para estudo, em parte por diferentes critérios utilizados no tipo e na severidade dos sintomas que definem a recaída. Taxas de re-hospitalização também foram utilizadas para definir recaída, contudo muitas vezes os pacientes não necessitam de hospitalização após a ocorrência de um surto psicótico (LEHMAN et al., 2004). Recentemente, alguns estudos buscam avaliar a eficácia do tratamento antipsicótico a longo prazo pelo nível de utilização dos serviços de saúde, pela qualidade de vida relatada pelos pacientes e pela função social e vocacional dos pacientes. (ROSENHECK et al., 1998; CORRIGAN et al., 2003; ROSENHECK et al., 2003).

Diversos autores de revisões sistemáticas comparando a eficácia e a segurança dos antipsicóticos, criticam a falta de estudos realizados com um longo período de acompanhamento e concluem que para que as possíveis vantagens dos antipsicóticos de segunda geração no tratamento de longo prazo sejam evidenciadas, novos estudos com um período de acompanhamento maior e isentos de conflitos de interesses devem ser realizados (GEDDES et al., 2000; BAGNALL et al., 2003; LEUCHT et al., 2003; DUGGAN et al., 2005; HUNTER et al., 2006).

As doses dos antipsicóticos encontradas nos prontuários dos pacientes atendidos no CAPS seguiam as recomendações da literatura e do Protocolo Clínico do Ministério da Saúde para o tratamento de pacientes portadores de esquizofrenia (LEHMAN et al., 2004; KISSLING et al., 1991; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

A decisão da dose de um antipsicótico utilizada durante a fase de manutenção pode ser complicada pelo fato de não haver uma estratégia confiável em identificar a dose mínima suficiente para manter a estabilidade do paciente sem apresentar efeitos colaterais (LEHMAN et al., 2004). De modo geral, as mesmas doses de antipsicóticos que foram eficazes durante a fase aguda e de estabilização também são recomendadas no início do tratamento de manutenção, podendo receber ajustes. A resposta ao medicamento e ao tratamento como um todo pode variar de um paciente para outro, e a decisão sobre a melhor dose para determinado paciente deve ser baseada em vários fatores individuais, dentre eles, a natureza e gravidade dos episódios anteriores, o grau de consciência e resposta aos sinais prodrômicos de recaída, e a vulnerabilidade aos efeitos adversos.

Contudo, para a maioria dos pacientes, essas doses variam entre 5 e 15 mg diárias de haloperidol oral ou a dose equivalente de outro antipsicótico (KISSLING et al., 1991). Estudos demonstram que doses acima de 20mg de haloperidol, 6mg de risperidona ou 20mg de olanzapina, não proporcionam benefícios terapêuticos adicionais substanciais (RIFKIN et al. 1991; GEDDES, 2000).

Vários autores relatam que a incidência de efeitos adversos aumenta proporcionalmente com a dose do antipsicótico (GEDDES et al., 2000; CRISMON; DORSON, 2002; LEHMAN et al., 2004). Este fato é especialmente bem documentado para sintomas extrapiramidais e implica que a vantagem potencial em eficácia de uma dose mais alta pode ser anulada por uma baixa tolerância ao medicamento (FLEISCHHACKER, 2005).

Uma importante crítica feita com relação aos estudos que avaliam a eficácia e a segurança dos antipsicóticos de segunda geração comparados aos de primeira geração, são as doses utilizadas dos antipsicóticos escolhidos como comparadores. Doses elevadas podem diminuir a adesão e aumentar a incidência de efeitos adversos, e baixas doses podem limitar a eficácia (GARDNER; BALDESSARINI; WARAICH, 2005).

Leucht e colaboradores (2003) em uma revisão sistemática avaliando os resultados dos antipsicóticos de segunda geração na prevenção de recaídas e na adesão ao tratamento quando comparados aos de primeira geração, relatam um possível viés no resultado dos estudos em decorrência das doses utilizadas. Estes autores identificaram que a maioria dos estudos que comparavam os antipsicóticos de segunda geração com o haloperidol, os pacientes recebiam doses de haloperidol que variavam entre 10 a 20 mg diárias. Estes autores citam o

estudo publicado por Geddes e colaboradores (2000) que sugere através de uma metanálise que as vantagens em termo de eficácia dos antipsicóticos de segunda geração não são evidenciadas quando antipsicóticos de primeira geração em doses abaixo de 12 mg de haloperidol ou equivalente são utilizados como comparador. Outra crítica feita nessa revisão é a utilização de doses fixas em estudos de seguimento mais longo. Um regime de dose flexível poderia refletir melhor a prática clínica, onde os clínicos comumente “titulam” a dose em função das mudanças no estado mental dos pacientes e a indicação de efeitos adversos (LEUCHT et al., 2003).

Em relação à prescrição de outras medicações utilizadas no manejo do paciente portador de esquizofrenia, essa normalmente é prescrita para o tratamento de condições de comorbidade ou sintomas associados (agitação, agressividade, sintomas afetivos), para aumentar a eficácia do tratamento antipsicótico e para o tratamento de efeitos adversos deste tratamento (MUESER; McGURK, 2004).

Os principais medicamentos descritos na literatura como utilizados no tratamento de condições de comorbidade da esquizofrenia são: os antidepressivos, os estabilizadores do humor (carbonato de lítio, ácido valpróico, carbamazepina) e os benzodiazepínicos (LEHMAN et al., 2004). A depressão maior e o transtorno obsessivo-compulsivo são condições de comorbidade comuns em pacientes com esquizofrenia que podem responder a medicação antidepressiva (BERMAN et al., 1995; LEVINSON; UMAPATHY; MUSTHAQ, 1999). Os benzodiazepínicos e os estabilizadores do humor também podem ser

úteis no manejo da ansiedade e da instabilidade do humor durante o tratamento de manutenção (LEHMAN et al., 2004).

Algumas associações podem ser consideradas em pacientes com baixa resposta aos antipsicóticos, incluindo a administração concomitante de carbonato de lítio ou de carbamazepina (FLEISCHHACKER, 2005). Outra possibilidade de tratamento para pacientes com baixa resposta é a utilização da associação de dois antipsicóticos (MUESER; McGURK, 2004). As evidências quanto a associações de dois antipsicóticos no tratamento da esquizofrenia em pacientes com baixa resposta ainda não são suficientes para que haja um consenso nesta direção (FREUDENREICH; GOFF, 2002). Os dados dos pacientes do ambulatório de esquizofrenia do CAPS II Policlínica Central de Florianópolis demonstram que esta associação é mais freqüentes para os antipsicóticos de primeira geração (Tabela 12).

De acordo com a segunda edição das Diretrizes no tratamento da esquizofrenia da Associação Americana de Psiquiatria (*Amerian Psychiatric Association - Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia*), pacientes tratados com antipsicóticos de primeira geração, podem requerer o uso de medicações a longo prazo para o tratamento de efeitos adversos extrapiramidais (LEHMAN et al., 2004).

A eficácia dos anticolinérgicos no tratamento de sintomas extrapiramidais é comprovada pela literatura (REMINGTON; BEZCHLIBNYK-BUTLER, 1996; ROSENHECK, 2005). Contudo, alguns autores desaconselham o uso profilático geral desta medicação, devido à possibilidade dos anticolinérgicos levarem a déficits de memória e ao agravamento de sintomas psicóticos. Indicam

o uso apenas em pacientes com elevado risco de sintomas extrapiramidais, como pacientes jovens do sexo masculino ou pacientes com histórico de sintomas extrapiramidais significativos (FLEISCHHACKER, 2005).

As diferenças nos resultados dos estudos que comparavam os antipsicóticos de segunda geração aos antipsicóticos de primeira geração associada ou não ao uso de medicação anticolinérgica é discutida em uma revisão publicada por Rosenheck (2005), na qual o autor apresenta que estudos podem ter superestimado as vantagens dos antipsicóticos de segunda geração quando comparam estes com antipsicóticos de primeira geração sem o uso de anticolinérgicos, e cita alguns estudos que realizaram a comparação de eficácia e segurança entre os antipsicóticos de segunda geração com antipsicóticos de primeira geração associados a anticolinérgicos que não demonstraram benefícios significativos. O autor recomenda que, para uma maior confiabilidade dos resultados, em estudos futuros seja considerada a utilização de anticolinérgicos associados aos antipsicóticos de primeira geração quando comparados aos de segunda geração.

Entre os antipsicóticos de segunda geração, a clozapina apresentou um maior número de associações ao tratamento, este fato pode estar relacionado com a severidade da doença nestes pacientes. A clozapina é considerada como único antipsicótico que demonstra eficácia no tratamento de pacientes refratários (LEHMAN et al., 2004).

Diversas publicações apontam o fato de uma maior utilização de medicação secundária no tratamento com antipsicóticos de primeira geração, principalmente devido ao tratamento de efeitos adversos extrapiramidais. Apesar

do pequeno número de prontuários avaliados, esta tendência demonstrou ser aplicada aos pacientes atendidos no CAPS. Entretanto, os efeitos desta prática nos resultados do tratamento e na adesão dos pacientes não puderam ser comprovados pela falta de dados nos prontuários.

A informação sobre os resultados do tratamento não pode ser verificada pela dificuldade em encontrar uma medida de efetividade homogênea que pudesse ser avaliada a partir dos prontuários. Grande parte dos estudos publicados na literatura avaliando a eficácia e a segurança dos antipsicóticos utiliza escalas de mensuração do estado global dos pacientes, principalmente as escalas PANSS (*Positive and Negative Symptom Scale*) e a BPRS (*Brief Psychiatric Rating Scale*). Os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas para Esquizofrenia Refratária definem como medida de avaliação da melhora clínica do paciente uma diminuição de pelo menos 30% nos escores da escala BPRS-A (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002). Esta medida também é utilizada por este protocolo como critério de inclusão dos pacientes no Programa de Medicamentos Excepcionais. Apesar desta recomendação, não foram encontradas em nenhum dos prontuários avaliados referências quanto à utilização destas escalas nos pacientes do CAPS, mesmo quando estes vinham recebendo os antipsicóticos de segunda geração.

6 Considerações finais

O presente estudo buscou descrever características relacionadas à prescrição e utilização dos antipsicóticos de primeira e segunda geração, nos 59

prontuários dos pacientes com diagnóstico de esquizofrenia atendidos no CAPS incluídos no estudo.

A escolha do haloperidol como medicação de primeira geração se deve a sua disponibilidade no elenco do SUS em Santa Catarina, a sua utilização como antipsicótico de primeira geração para o tratamento de manutenção em pacientes com diagnóstico de esquizofrenia e ao grande número de estudos publicados na literatura comparando a eficácia e segurança do haloperidol com os antipsicóticos de segunda geração.

Este estudo apresenta como uma importante limitação o pequeno número de prontuários avaliados utilizados como amostra. Devido ao levantamento de dados ter sido realizado em apenas um lugar, estes resultados podem refletir a prática apenas neste CAPS. Outra limitação diz respeito à confiabilidade dos dados dos prontuários devido a possíveis falhas nos registros. A ausência de registro de alguns fatores importantes como a severidade da doença, os tratamentos realizados antes da inscrição no CAPS e a medida da resposta do paciente ao tratamento, dificultaram a obtenção de mais resultados.

Os resultados deste trabalho descrevendo o perfil dos tratamentos farmacológicos empregados no grupo de pacientes estudados demonstram que alguns dos fatores relacionados com a medicação principal que podem influenciar na resposta ao tratamento, como o tempo de acompanhamento, a dose utilizada e a medicação secundária associada ao tratamento, diferem dos utilizados na maioria dos ensaios clínicos que avaliam a eficácia e a segurança da medicação antipsicótica. Estas diferenças entre os estudos publicados e a prática clínica, dificultam a extrapolação dos resultados encontrados na literatura e demonstram a

importância da leitura crítica e cautelosa destes estudos com o cuidado que se deve tomar com a generalização destes resultados.

Os resultados apresentados neste capítulo também serão utilizados na construção do modelo econômico, tanto na obtenção dos custos dos tratamentos quando no levantamento da efetividade dos mesmos.

V - Avaliação de custo-utilidade dos antipsicóticos haloperidol, risperidona e olanzapina no tratamento da esquizofrenia

1 Introdução

Devido ao seu curso geralmente crônico e recidivante, a esquizofrenia está associada a um prejuízo na qualidade de vida, e a um elevado impacto financeiro decorrente da incapacidade dos pacientes e da intensa utilização de serviços hospitalares, ambulatoriais e de atendimento emergencial. Este impacto, muitas vezes, ocorre não apenas para o paciente, mas também sobre suas famílias, o sistema de saúde e a sociedade. Os sintomas debilitantes da esquizofrenia exigem intervenções de cuidado de saúde especializado e tratamentos direcionados. É difícil para pessoas com esquizofrenia manterem empregos remunerados, com implicações para sua própria renda, família e para a produtividade econômica (KNAPP et al., 2005).

Em valores obtidos em 1991, o custo anual da esquizofrenia nos Estados Unidos da América (EUA) foi estimado em 65 bilhões de dólares, sendo US\$ 19 bilhões de custos diretos, grande parte gastos pelo sistema público de saúde e US\$ 46 bilhões em perda de produtividade (CRISMON, DORSON, 2002). No Canadá, Goeree e colaboradores (1999), estimaram o custo total da esquizofrenia no ano de 1996 em US\$ 2,35 bilhões.

No Brasil, os custos médicos-hospitalares totais para tratar pacientes portadores de esquizofrenia no Estado de São Paulo, foram estimados em aproximadamente 220 milhões de reais no ano de 1998 (LEITÃO et al., 2006). O

grande impacto financeiro da doença é razão de crescente preocupação com a efetividade de seu tratamento em relação a estes custos (KNAPP et al., 2005).

Com a introdução dos medicamentos antipsicóticos de segunda geração no tratamento da esquizofrenia na década de 90, iniciou-se um intenso debate sobre os custos relacionados aos tratamentos farmacológicos. Os antipsicóticos de segunda geração podem apresentar vantagens clínicas sobre os antipsicóticos tradicionais de primeira geração, contudo seu preço de aquisição é mais elevado. Os laboratórios produtores destes medicamentos muitas vezes alegam que os antipsicóticos de segunda geração, apesar de apresentarem maior custo de aquisição, reduzem os custos globais da doença, principalmente os associados ao abandono de tratamento, internações hospitalares e tratamento de efeitos adversos. A relação de custos e resultados dos tratamentos antipsicóticos têm gerado discussões com relação aos protocolos de tratamento em sistemas de saúde do mundo inteiro (HARRINGTON et al., 2000).

As autoridades responsáveis pelo serviço de saúde mental em praticamente todos os seus níveis organizacionais e de atendimento necessitam da avaliação de evidências na tomada de decisão para a alocação de recursos destinados ao tratamento da esquizofrenia. Essas decisões, na maioria das vezes, devem ser julgadas em termos de resultados e recursos (KNAPP et al., 2005). Uma forma de auxiliar para que estas decisões sejam otimizadas, é a realização de estudos de avaliação econômica das diferentes opções de tratamento disponíveis. Após a avaliação da eficácia e da segurança de uma nova tecnologia em saúde a ser adotada, um estudo de avaliação econômica pode auxiliar na tomada de decisão levando-se em consideração razões orçamentárias, sem

interferir na saúde do paciente. Com isso é possível demonstrar se os gastos com uma determinada intervenção em saúde são justificáveis ou não, e desta forma, contribuir para a harmonização das necessidades crescentes da população em termos de saúde, com os recursos econômicos disponíveis (SACRISTÁN, BADÍA, ROVIRA, 1995).

2 Objetivos

2.1 Objetivo geral

Calcular as relações de custo-utilidade dos antipsicóticos haloperidol, olanzapina e risperidona no tratamento da esquizofrenia baseado nos dados dos pacientes atendidos pelo ambulatório de psiquiatria do CAPS II Policlínica Central de Florianópolis.

2.2 Objetivos específicos

Identificar e quantificar custos relacionados à utilização de antipsicóticos no tratamento da esquizofrenia.

Identificar e quantificar desfechos destes tratamentos.

Comparar as relações de custo-utilidade e o custo incremental dos antipsicóticos avaliados.

Identificar estratégias de tratamento com a melhor relação de custo-utilidade.

3 Métodos

3.1 Descrição da avaliação econômica

Foram construídos um modelo de análise de decisão clínica e um modelo de Markov, utilizando-se uma abordagem de avaliação de custo-utilidade, para comparar os custos e a efetividade dos antipsicóticos haloperidol, risperidona e olanzapina no tratamento de pacientes portadores de esquizofrenia crônica com necessidade de tratamento contínuo e ambulatorial.

O estudo foi conduzido utilizando a perspectiva do Sistema Único de Saúde no Estado de Santa Catarina e optou-se por avaliar os custos diretos médicos relacionados com as alternativas.

3.2 População

A população do modelo foi delineada para coortes de pacientes portadores de esquizofrenia crônica, recebendo os antipsicóticos haloperidol, risperidona e olanzapina em tratamento de manutenção ambulatorial. Assumiu-se que a coorte seria composta de indivíduos avaliados em ensaios clínicos randomizados com características semelhantes ao perfil dos pacientes atendidos no CAPS II Policlínica Central de Florianópolis.

3.3 Horizonte temporal

O modelo de análise de decisão avalia o custo-utilidade das alternativas por um período de três meses. No modelo de Markov o horizonte temporal estipulado foi de cinco anos. Para o modelo de Markov foi utilizada uma taxa de

desconto anual de 3%. Esta taxa foi atribuída de acordo com a recomendação da literatura consultada (DRUMMOND et al., 2005).

3.4 Descrição da construção dos modelos

Os modelos foram construídos utilizando-se o programa de computador TreeAge Pro 2006[®] (TreeAge Software, Inc., Williamstown, MA, 2006). Os esquemas completos de ambos os modelos estão nos Apêndices 2 e 3.

Para a construção destes modelos foi realizada uma busca na literatura por estudos de avaliação econômica que comparassem os antipsicóticos avaliados utilizando técnicas de modelização. Esta busca foi conduzida em internet nos sítios *Cochrane Collaboration* (<http://cochrane.bireme.br/>) e *Medline* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?DB=pubmed>) utilizando as palavras chaves: *model*, *olanzapine*, *risperidone*, *haloperidol*, *schizophrenia* e *cost-effectiveness*. Sete estudos foram encontrados (KONGSAKON et al., 2005; BOBES et al., 2004; BAGNALL et al., 2003; PALMER et al., 2002; ALMOND; O'DONNELL, 2000; LECOMTE et al., 2000; PALMER et al., 1998). Apenas o estudo de Kongsakon, et al. (2005) não foi avaliado devido á dificuldade de acesso ao periódico no qual este foi publicado. As estruturas representando a seqüência de eventos empregada por estes autores foram utilizadas como base para a construção da árvore de decisão e dos ciclos de Markov, sendo necessárias algumas adaptações devido a diferenças na natureza dos dados utilizados.

A Figura 3 ilustra a representação esquemática da seqüência de eventos associada com a decisão inicial de prescrever a medicação antipsicótica durante um período de três meses. Esta representação foi utilizada para definir

também os eventos associados ao período correspondente a um ciclo no modelo de Markov. Cada ciclo do modelo de Markov representa os eventos decorridos em três meses, e o modelo de cinco anos está dividido em 20 ciclos de três meses.

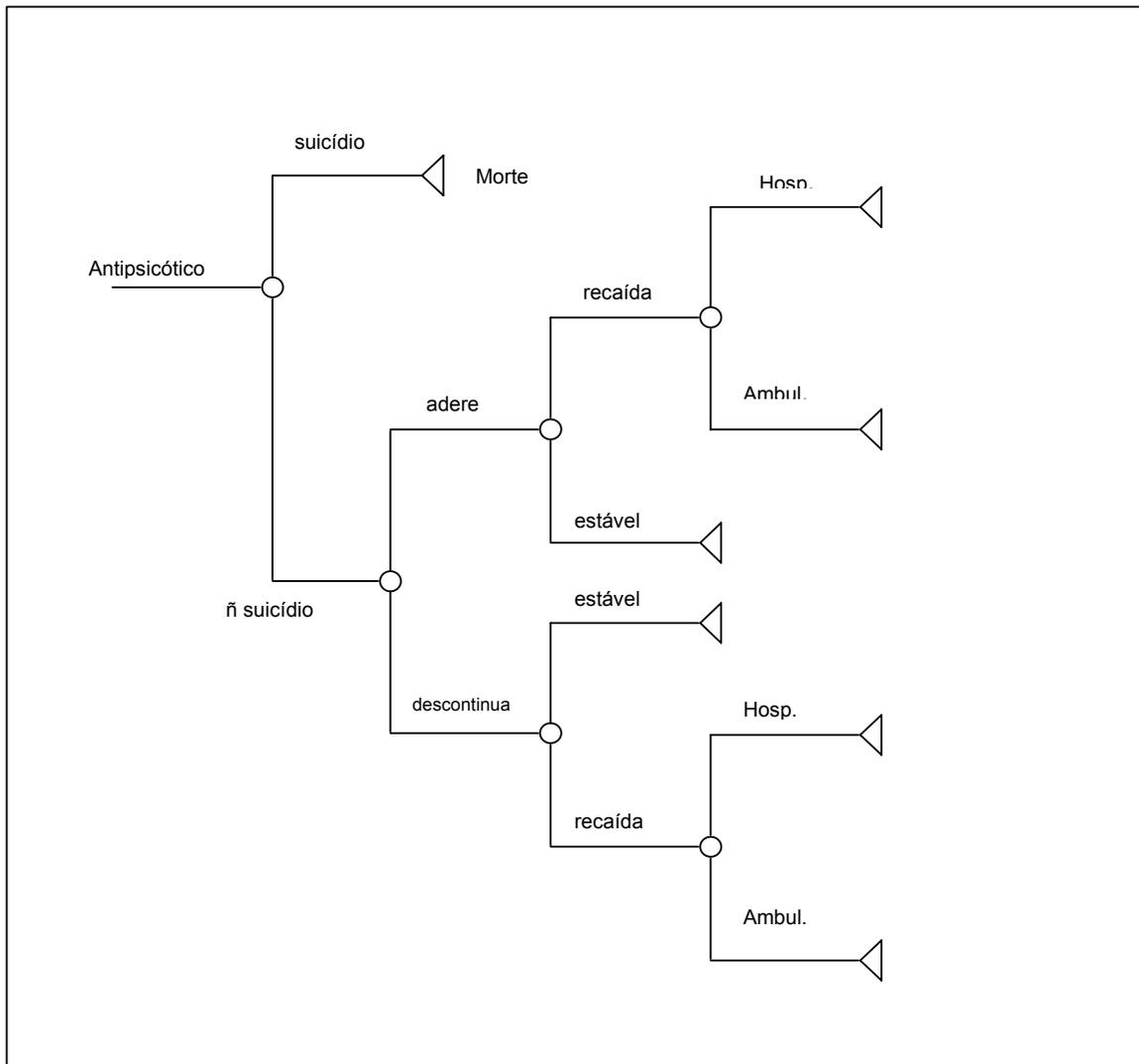


Figura 3: Representação esquemática da seqüência de eventos associada ao tratamento.

Para a construção dos modelos foram necessárias algumas suposições sobre os tratamentos dos pacientes esquizofrênicos recebendo antipsicóticos.

Considerou-se que os efeitos adversos graves causariam descontinuação do tratamento e conseqüente troca de medicação. Os efeitos adversos tolerados pelos pacientes foram adaptados no modelo considerando-se que afetam a qualidade de vida dos pacientes e aumentam os custos do tratamento devido à necessidade de medicação adicional. Estes eventos foram incorporados na utilidade e nos custos do tratamento ambulatorial.

Ambos os modelos começam a partir do momento em que um paciente inicia seu tratamento no CAPS. O primeiro nó (nó de decisão) representa a escolha do antipsicótico, assumindo-se uma probabilidade igual de iniciar o tratamento com um dos três fármacos avaliados, haloperidol, olanzapina e risperidona. A opção de não tratamento não foi considerada. Também não foi incluída no modelo a utilização de medicação antipsicótica de depósito.

Sempre que uma terapia é escolhida uma seqüência de possíveis eventos pode ocorrer. A seqüência de eventos foi considerada a mesma para todos os tratamentos antipsicóticos, contudo a probabilidade que um evento possa ocorrer varia entre os antipsicóticos utilizados.

3.4.1 Probabilidade de suicídio

Após o início do tratamento existe uma probabilidade de que o paciente cometa suicídio, esta probabilidade foi estimada na literatura em um estudo conduzido por Cohen (1990). As probabilidades de suicídio no período de três meses estão descritas na Tabela 19. Estas probabilidades também foram adotadas por outros autores (PALMER et al., 2002; ALMOND; O'DONNELL, 2000; PALMER et al., 1998).

Tabela 19: Probabilidade de suicídio Ciclos 0-20 (PALMER et al., 2002; ALMOND, O'DONNELL, 2000; PALMER et al., 1998; COHEN, 1990).

Medicamento	Probabilidade de suicídio	Intervalo de confiança
haloperidol	0,002	95%
olanzapina	0,002	95%
risperidona	0,002	95%
clozapina	0,002	95%

3.4.2 Probabilidade de descontinuação

Os pacientes que não cometem suicídio seguem no modelo e têm uma probabilidade de continuar ou abandonar o tratamento, devido aos efeitos adversos, intolerância ou a falta de eficácia do antipsicótico. As probabilidades de descontinuação utilizadas no modelo de três meses e nos dois primeiros ciclos do modelo de Markov foram estimadas a partir das taxas de descontinuação (*drop out*), encontradas em um ensaio clínico conduzido por Tollefson e colaboradores (1997) e em um ensaio clínico conduzido por Tran e colaboradores (1997). As probabilidades dos ciclos seguintes no modelo de Markov foram atribuídas por um painel de especialistas utilizadas nos estudos conduzidos por Palmer e colaboradores (1998; 2002) e Almond; O'Donnell (2000), conforme descrito na Tabela 20.

Tabela 20: Probabilidade de descontinuação utilizada em cada ciclo do modelo de Markov (PALMER et al., 2002; ALMOND, O'DONNELL, 2000; TOLLEFSON et al., 1997; TRAN et al., 1997)

Ciclo	Mês	Haloperidol	Risperidona	Olanzapina
1	0-3	0,492	0,327	0,271
2	4-6	0,170	0,136	0,131
3	7-9	0,084	0,061	0,067
4	10-12	0,086	0,047	0,051
5 - 20	13-60	0,000	0,000	0,000

Para o modelo de Markov assumiu-se que os pacientes que sofrem descontinuação no tratamento vão necessitar trocar de medicação. A seqüência de troca de medicação para os pacientes que iniciam o tratamento com haloperidol foi estabelecida seguindo recomendações do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Esquizofrenia Refratária (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002). Para os pacientes que iniciam o tratamento com os antipsicóticos de segunda geração a seqüência de troca de medicação foi definida seguindo as recomendações da segunda edição das Diretrizes no tratamento da esquizofrenia da Associação Americana de Psiquiatria (*American Psychiatric Association - Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition.*) (LEHMAN et al., 2004).

Os pacientes que iniciam a terapia com o haloperidol, no caso de descontinuação de tratamento trocam para risperidona. Os pacientes que descontinuam com risperidona e necessitam troca de medicação, passam a receber a clozapina, e pacientes que não toleram a clozapina passam a receber olanzapina. Considerou-se que os pacientes que trocam para a olanzapina neste grupo permaneceriam nesta medicação até o final do modelo.

Os pacientes que iniciam no modelo utilizando risperidona, no caso de descontinuação ao tratamento passam a receber olanzapina. Entre esses, os que não toleram a olanzapina passam a receber haloperidol que em caso de descontinuação passam a receber a clozapina.

Pacientes que iniciam o modelo na terapia com a olanzapina e descontinuem o tratamento passam a receber a risperidona, em caso de descontinuação com risperidona passam a receber haloperidol e em caso de descontinuação com haloperidol passam a receber clozapina. Considerou-se que os pacientes que trocam para a clozapina nestes grupos permaneceriam com esta medicação até o final do modelo. Esta configuração esta baseada nos relatos de estudos que apontam a clozapina como único antipsicótico que demonstra eficácia no tratamento de pacientes refratários (LEHMAN et al., 2004).

Considerou-se que os pacientes que não abandonam o tratamento nos 12 primeiros meses permanecerão utilizando a medicação inicial até o final do modelo.

3.4.3 Probabilidade de recaída

Tanto os pacientes que aderem ou que descontinuem o tratamento têm uma probabilidade de sofrerem recaída dos sintomas ou permanecerem estáveis. As probabilidades de recaída foram estimadas a partir dos mesmos estudos utilizados para estimar as probabilidades de descontinuação (PALMER et al., 2002; ALMOND; O'DONNELL, 2000; PALMER et al., 1998; TOLLEFSON et al., 1997; TRAN, et al., 1997). A probabilidade de recaída para pacientes recebendo a clozapina, incorporada no modelo para pacientes que abandonam o tratamento

com a risperidona e com a olanzapina, foi estimada no estudo conduzido por Bagnall e colaboradores (2003).

Considerou-se como recaída a exacerbação dos sintomas psicóticos com a necessidade de hospitalização ou atendimento ambulatorial com médico psiquiatra. Para os pacientes que aderem ao tratamento e sofrem recaídas, considerou-se que estes não necessitariam troca de medicação.

A probabilidade de recaída difere entre os tratamentos antipsicóticos e é maior nos paciente que descontinuem o tratamento (Tabela 21).

Tabela 21: Probabilidade de recaída para cada ciclo do modelo segundo antipsicótico utilizado (BAGNALL et al., 2003, PALMER et al., 2002; ALMOND, O'DONNELL, 2000; TOLLEFSON et al., 1997; TRAN et al., 1997).

Ciclo	Mês	Haloperidol	Risperidona	Olanzapina	Clozapina	Sem tratamento
1	0-3	0,077	0,057	0,044	0,04	0,495
2	4-6	0,069	0,059	0,049	0,04	0,063
3	7-9	0,069	0,059	0,049	0,04	0,0315
4	10-12	0,069	0,059	0,049	0,04	0,0315
5-20	13-60	0,0329	0,0235	0,0235	0,04	0,0225

Considerou-se como estável os pacientes com controle nos sintomas, recebendo tratamento ambulatorial de manutenção no CAPS. Estes pacientes continuam recebendo a medicação antipsicótica original.

3.4.4 Probabilidade de hospitalização após recaída

Considerou-se nos modelos que pacientes ao sofrer recaída nos sintomas psicóticos têm uma probabilidade de necessitar internação em hospital psiquiátrico ou manutenção ambulatorial com acompanhamento psiquiátrico. A

probabilidade de internação hospitalar após recaída (Tabela 22) foi estimada no estudo conduzido por Bagnall e colaboradores (2003).

Tabela 22: Probabilidade de internação hospitalar após recaída, ciclos 0-20 (BAGNAL et al., 2003).

Medicamento	Probabilidade de internação hospitalar após recaída.
haloperidol	0,6
olanzapina	0,6
risperidona	0,6
clozapina	0,6

3.5 Medidas de desfechos

A efetividade dos tratamentos foi determinada nos modelos a partir de uma medida de utilidade relacionada com a qualidade de vida avaliada segundo a percepção dos pacientes. No modelo de árvore de decisão foi utilizado um índice de qualidade de vida atribuído aos tratamentos (QOL) que variava de 0 a 1, sendo 0 considerado a morte e 1 o estado de saúde ideal. Para o modelo de Markov foram calculados os Anos de Vida Ajustados pela Qualidade (AVAQ) associados a cada tratamento.

Para a obtenção destes valores foram empregadas utilidades estimadas por um estudo conduzido por Glennie (1997) realizado para o Departamento Canadense para Avaliação de Tecnologias em Saúde (*Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment*). Esta utilidade também foi utilizada pelo modelo construído por Bagnall e colaboradores (2003) para o Programa de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto Nacional de Saúde do Reino Unido (*The NHS Health Technology Assessment Programme*).

A cada medicação foi atribuída uma utilidade relacionada à qualidade de vida relatada dos pacientes recebendo esta medicação. Aos estados de transição abandono de tratamento, recaída e hospitalização foram atribuídos valores negativos (*desutilidade*) que subtraíam a utilidade atribuída ao tratamento.

As utilidades dos estados de saúde no estudo de Glennie (1997) foram obtidas utilizando-se técnicas diretas de medida de utilidades com o método risco padrão (*Standard gamble*) (TORRANCE, 1986). As entrevistas foram conduzidas com pacientes esquizofrênicos considerados capazes de compreender os estados de saúde apresentados no processo. Este estudo produz utilidades para os medicamentos risperidona, haloperidol e clozapina. A utilidade associada ao uso da olanzapina foi assumida como a mesma atribuída a risperidona (Tabela 23).

Tabela 23: Utilidades atribuídas aos estados nos modelos propostos a partir de dados da literatura (BAGNAL et al., 2003; GLENNIE, 1997).

	Haloperidol	Risperidona	Olanzapina	Clozapina
Estável	0,86	0,89	0,89	0,91
Recaída	-0,07	-0,07	-0,07	-0,09
Hospitalizado	-0,07	-0,07	-0,07	-0,07
Descontinuação	-0,07	-0,07	-0,07	-0,07

3.6 Identificação dos recursos consumidos

A identificação dos recursos consumidos pelos pacientes foi realizada de forma retrospectiva. Primeiramente foi realizada uma revisão na literatura para identificar quais recursos foram incluídos em estudos de avaliação econômica de tratamentos farmacológicos para a esquizofrenia conduzidos por outros autores

(ALMOND; O'DONNELL, 2000; BAGNALL et al., 2003; DAVIES et al., 1998; HAMILTON et al., 1999; PALMER et al., 2002).

Em seguida, utilizando os dados coletados nos prontuários dos pacientes, foram identificadas situações relacionadas com o tratamento farmacológico e suas conseqüências, que geravam consumo de recursos pelos pacientes atendidos no CAPS e que fossem relevantes para o estudo conforme a perspectiva adotada.

Os recursos consumidos pelos pacientes do CAPS incluídos no estudo de avaliação econômica foram:

- Custo da medicação principal.
- Custo da medicação secundária (tratamento de suporte e reações adversas).
- Custo do atendimento em consulta médica com psiquiatra.
- Custo de internação em hospital psiquiátrico, decorrente de recaída.
- Custo do suicídio do paciente.

Como este estudo é uma comparação entre alternativas competitivas, foram incluídos apenas os custos que variam entre as diferentes alternativas. Os custos fixos e os custos que permaneceram constantes não foram incluídos na avaliação.

3.7 Valoração dos recursos

Os valores unitários de cada medicação foram obtidos diretamente da Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina, utilizando o valor unitário pago na última compra realizada (Tabela 24).

Tabela 24: Valores unitários pagos pela SES/SC pela medicação utilizada no CAPS, ano-base 2006.

Medicação	Valor em R\$	Data da última compra
Haloperidol 1 mg	0,06	03/03
Haloperidol 5 mg	0,019	10/06
Haloperidol 2 mg/ml	0,99	10/06
Haloperidol 5 mg/ml	0,53	10/06
Haloperidol decanoato 50 mg/ml	3,12	10/06
Olanzapina 5 mg	6,24	10/06
Olanzapina 10 mg	12,50	10/06
Clozapina 100 mg	3,55	10/06
Ziprazidona 40mg	5,52	10/06
Ziprazidona 80 mg	9,64	10/06
Risperidona 1 mg	0,11	10/06
Risperidona 3 mg	0,20	10/06
Clorpromazina 25 mg	0,06	02/04
Clorpromazina 100 mg	0,05	10/06
Clorpromazina 5mg/ml	0,74	10/06
Clorpromazina gotas 4%	1,79	10/06
Prometazina 25 mg	0,03	10/06
Prometazina 25 mg/ml	0,58	10/06
Levomepromazina 25mg	0,16	10/06
Levomepromazina 100 mg	0,37	10/06
Levomepromazina 40 mg/ml	3,89	10/06
Levomepromazina 5 mg/ml	1,39	10/06
Biperideno 2 mg	0,06	10/06
Biperideno 5 mg/ml	0,95	10/06
Diazepam 10 mg	0,019	12/05
Diazepam 5 mg	0,18	12/05
Diazepam 5 mg/ml	0,30	10/06
Fluoxetina 20 mg	0,04	10/06
Clonazepam 2 mg	0,16	10/06
Clonazepam gotas	2,89	10/06
Imipramina 25 mg	0,03	10/06
Amitriptilina 25 mg	0,0256	12/05
Carbonato de lítio 300 mg	0,12	10/06
Carbamazepina 200 mg	0,04	10/06
Carbamazepina 2%	5,75	10/06
Tioridazida 100 mg	0,96	10/06
Tioridazida 25 mg	0,35	10/06
Flurazepam 30 mg	0,54	10/06
Ácido valpróico 50 mg/ml	3,95	10/06
Ácido valpróico 500 mg	0,43	10/06
Fonte: SES/SC acesso em 22/10/2006		

O valor unitário da consulta em psiquiatria foi obtido da tabela de procedimentos ambulatoriais de abril de 2006 (última atualização), no Sistema de

Informações Ambulatoriais – SIA/SUS. O valor adotado para este procedimento foi de R\$ 7,55 (SANTA CATARINA, 2006a).

O valor da diária para internação em hospital psiquiátrico foi obtido da tabela de procedimentos SIH/SUS de maio de 2005 (última atualização), e o valor adotado foi de R\$ 29,69 (SANTA CATARINA, 2006b). Em um trabalho de dissertação de mestrado, Leitão (2000) questiona este valor, e atribui que o valor do financiamento do SUS para internações psiquiátricas é equivalente a 41% do custo real para os hospitais. A influência dessa diferença entre o custo real e o financiamento do SUS no resultado, foi testada na análise de sensibilidade do modelo.

Os custos decorrentes do suicídio de um paciente foram estimados a partir de um estudo avaliando gastos governamentais do SUS com causas externas, o valor atribuído neste estudo aos custos de óbito decorrentes de suicídio para o SUS foi de R\$ 801,95 (JORGE; KOIZUMI, 2004).

3.8 Medida e quantificação dos recursos consumidos

Para calcular a quantidade utilizada dos recursos, foram empregados os dados de consumo de cada recurso levantados nos prontuários dos pacientes. Para o consumo da medicação (principal e secundária) o cálculo da quantidade diária levou em consideração a dose utilizada, os possíveis ajustes de dose, o tempo de permanência em cada dose e o tempo total do tratamento para cada paciente. A dose diária média da medicação principal foi calculada para cada paciente utilizando-se a seguinte fórmula:

$$\text{Dose diária média da medicação principal} = [(\text{tempo na dose } 1 / \text{Total de dias}) \times \text{dose } 1] + [(\text{tempo na dose } 2 / \text{Total de dias}) \times \text{dose } 2] \dots + [(\text{tempo na dose } n / \text{Total de dias}) \times \text{dose } n]$$

Para obter uma média geral entre os pacientes as médias das doses diárias de cada paciente foram somadas e divididas pelo número total de pacientes.

O cálculo do custo diário com a medicação principal foi realizado utilizando a seguinte fórmula:

$$\text{Custo diário médio da medicação principal} = (\text{Dose diária média} / \text{dose unitária da medicação}) \times \text{custo unitário}$$

Para as medicações secundárias foi realizado o mesmo cálculo de dose diária média utilizado para a medicação principal. O custo diário médio para cada uma das medicações secundárias foi calculado com a seguinte fórmula:

$$\text{Custo diário médio da medicação secundária} = [(\text{Dose média} / \text{dose unitária da medicação}) \times \text{custo unitário}] \times (\text{tempo com a medicação} / \text{tempo total})$$

A soma dos custos diários das medicações secundárias utilizadas por paciente resultou no custo diário médio com medicação secundária por paciente.

O valor de todos os pacientes foi somado e dividido pelo número total de pacientes gerando uma média de custo diário com medicação secundária.

A soma do custo diário médio da medicação principal com custo diário médio da medicação secundária multiplicado por trinta gerou o custo mensal com medicação para cada grupo de medicação principal conforme Tabela 25.

Tabela 25: Dose média e custo do tratamento medicamentoso calculado para os pacientes atendidos no CAPS II Policlínica Central de Florianópolis.

Medicamento	Dose média (mg)	Custo da medicação antipsicótica/dia (R\$)	Custo da medicação secundária/dia (R\$)	Custo mensal (R\$)
haloperidol	9,35	0,04	0,26	8,87
olanzapina	14,54	18,09	0,02	543,48
risperidona	3,33	0,25	0,01	7,83
clozapina	466,58	16,56	0,39	508,71

As consultas com psiquiatra foram quantificadas em um número médio de consultas por mês. O número de consultas foi levantado a partir da avaliação dos prontuários dos pacientes, e o número médio de consultas de cada paciente foi somado e dividido pelo número total de pacientes para cada grupo de medicação principal. O custo mensal das consultas foi calculado pela média mensal de consultas multiplicado pelo valor unitário da consulta (Tabela 26).

Tabela 26: Custo mensal das consultas com médico psiquiatra a partir dos dados levantados dos prontuários dos pacientes do CAPS II Policlínica Central de Florianópolis, calculados segundo a Tabela SIA/SUS (2006).

Medicação	Freqüência mensal de visitas.	Custo unitário R\$	Custo mensal R\$
Haloperidol	0,69	7,55	5,20
Olanzapina	0,82	7,55	6,19
Risperidona	0,78	7,55	5,89
Clozapina	0,92	7,55	6,94

O custo da internação hospitalar foi calculado pelo número médio de dias em que o paciente permanecia internado, após episódio de surto psicótico, multiplicado pelo valor da diária hospitalar. O número médio de dias em que o paciente permanecia internado após surto foi levantado dos registros encontrados nos prontuários. Estimou-se que o paciente necessitava em média 22 dias de internação hospitalar após um surto (recaída), independente do antipsicótico utilizado, e o custo avaliado da internação hospitalar para este período foi de R\$ 653,18.

3.9 Análise dos dados

As análises dos modelos foram conduzidas com a utilização do programa de computador TreeAge Pro 2006[®] (TreeAge Software, Inc., Williamstown, MA, 2006).

Para cada tratamento, em ambos os modelos, foram calculados os valores de custo e utilidade esperados e suas respectivas relações de custo-utilidade. As estratégias foram ordenadas em ordem crescentes de custo, aquelas

com benefício menor, mas com um custo maior foram consideradas como dominadas. Para os tratamentos com custo e benefício maior, foi calculada a razão de custo-utilidade incremental (ICUR) em comparação com a alternativa imediatamente de menor valor.

Para estimar os valores esperados na árvore de decisão, o programa calculou os resultados multiplicando os custos e desfechos atribuídos a um evento pela probabilidade que o evento possa ocorrer, seqüencialmente, no sentido da direita para a esquerda, somando os valores finais junto ao nó de decisão.

Para calcular os resultados do modelo de Markov, o programa utiliza dois métodos. O primeiro calcula o valor esperado dos custos e dos desfechos clínicos através de uma simulação, em que uma coorte hipotética de pacientes que inicia em um determinado estado cruza o modelo até o ciclo final. Neste processo o programa multiplica a percentagem da coorte em cada estado durante cada ciclo, pelo custo e pela utilidade associada com o estado, somando estes produtos durante todos os ciclos. O outro método é conhecido como simulação de Monte Carlo, no qual o programa realiza diversos testes individuais, nos quais um paciente realiza diversos caminhos aleatoriamente através do modelo de acordo com as probabilidades atribuídas, o valor final é estimado pela média dos valores destes testes.

3.9.1 Análise de sensibilidade

Para testar a robustez de ambos os modelos e determinar o efeito nos resultados decorrentes de mudanças nos valores das variáveis utilizadas, foram

realizadas análises de sensibilidade de uma entrada, dentro das variações disponíveis na literatura ou plausíveis na prática.

Para a análise de sensibilidade das variáveis associadas às utilidades foram utilizados valores dentro do intervalo de confiança de 95% encontrado no estudo de Glennie (1997) conforme Tabela 27:

Tabela 27: Valores de utilidade empregados na análise de sensibilidade (GLENNIE, 1997; BAGNALL et al., 2003).

Medicação	Valor base	Valor mínimo	Valor máximo
Haloperidol	0,86	0,77	0,95
Olanzapina	0,89	0,84	0,94
Risperidona	0,89	0,84	0,94
Clozapina	0,91	0,86	0,96

Para a análise de sensibilidade dos custos, o modelo foi calculado com o custo da consulta ao psiquiatra e o custo da internação em hospital psiquiátrico acrescidos de 60% de seu valor. Este valor foi adotado com base na estimativa realizada por Leitão (2000) que atribui o valor do financiamento do SUS para internações psiquiátricas como equivalente a 41% do custo real para os hospitais. Os custos dos tratamentos farmacológicos foram calculados com uma variação atribuída pelo pesquisador para estimar seu impacto no resultado final do modelo (Tabela 28).

Tabela 28: Valores utilizados na análise de sensibilidade para os custos no modelo

Variável de custo	Valor base (R\$)	Valor mínimo (R\$)	Valor máximo (R\$)
C. psiquiatra*	7,55	7,55	12,08
C. hospital*	653,18	653,18	1632,95
C. haloperidol	42,21	42,21	150,00
C. olanzapina	1649,01	150,00	1649,01
C. risperidona	41.16	41.16	150,00

*Fonte: LEITÃO, 2000; C.psiquiatra: custo da consulta com médico psiquiatra; C.hospital: custo da internação em hospital psiquiátrico em um período de 22 dias; C.haloperidol: custo do tratamento ambulatorial com haloperidol num período de três meses; C.olanzapina: custo do tratamento ambulatorial com olanzapina num período de três meses; C.risperidona: custo do tratamento ambulatorial com risperidona num período de três meses.

Para a análise de sensibilidade dos desfechos clínicos do modelo foram realizados cálculos com diferentes taxas de abandono ao tratamento com o haloperidol, a risperidona e a olanzapina conforme os valores das Tabelas 29, 30 e 31.

Tabela 29: Valores utilizados na análise de sensibilidade para a probabilidade de abandono ao tratamento com haloperidol (PALMER et al., 2002; ALMOND; O'DONNELL, 2000; PALMER et al., 1998; TOLLEFSON et al., 1997; TRAN, et al., 1997).

Ciclo	Valor base	Valor mínimo	Valor máximo
1	0,49	0,086	0,5
2	0,17	0,084	0,2
3	0,086	0,084	0,09
4	0,084	0,084	0,09
5 – 20	0,000	0,000	0,000

Tabela 30: Valores utilizados na análise de sensibilidade para a probabilidade de abandono ao tratamento com risperidona (PALMER et al., 2002; ALMOND; O'DONNELL, 2000; PALMER et al., 1998; TOLLEFSON et al., 1997; TRAN, et al., 1997).

Ciclo	Valor base	Valor mínimo	Valor máximo
1	0,327	0,061	0,5
2	0,136	0,047	0,2
3	0,061	0,04	0,1
4	0,047	0,04	0,1
5 - 20	0,000	0,000	0,000

Tabela 31: Valores utilizados na análise de sensibilidade para a probabilidade de abandono ao tratamento com olanzapina (PALMER et al., 2002; ALMOND; O'DONNELL, 2000; PALMER et al., 1998; TOLLEFSON et al., 1997; TRAN, et al., 1997).

Ciclo	Valor base	Valor mínimo	Valor máximo
1	0,271	0,067	0,5
2	0,131	0,051	0,2
3	0,067	0,05	0,1
4	0,051	0,05	0,1
5 - 20	0,000	0,000	0,000

Para avaliar a influência das trocas de medicação, o modelo foi recalculado com os pacientes que iniciaram o tratamento com risperidona em caso de descontinuação trocando para o haloperidol.

4 Resultados

4.1 Modelo de Árvore de decisão para três meses

O modelo de árvore de decisão estimou custos e desfechos clínicos dos antipsicóticos haloperidol, risperidona e olanzapina num período de tempo de três meses sem que houvesse troca na medicação principal. Os desfechos clínicos

(utilidades) foram medidos em um índice de qualidade de vida (QOL) proveniente da literatura (GLENNIE, 1997). Este índice possui um intervalo de 0 (morte) à 1 (condições perfeitas de saúde) e está baseado na percepção dos pacientes (TORRANCE, 1986).

As estimativas de custos e resultados para cada antipsicótico estudado no modelo de árvore de decisão, as suas respectivas razões de custo-utilidade e a razão de custo-utilidade incremental, no período de três meses são apresentadas na Tabela 32.

Tabela 32: Resultados de custos e utilidades estimados pelo modelo de árvore de decisão num período de três meses para os antipsicóticos haloperidol, risperidona e olanzapina:

Antipsicótico	Utilidade (QOL)	Utilidade adicional (QOL)	Custo Total (R\$)	Diferença de custo (R\$)	Razão de Custo/Utilidade (R\$/QOL)	Razão de Custo/Utilidade Incremental (R\$)
Risperidona	0,8432		123,90		147,00	
Haloperidol	0,7928	- 0,0504	158,00	34,10	199,35	dominada
Olanzapina	0,8510	0,0078	1714,60	1.590,70	2.014,85	203.889,98

QOL: Índice utilizado para medir qualidade de vida relacionada com o tratamento (GLENNIE, 1998).

Em um período de três meses, sem que ocorresse troca na medicação principal, o antipsicótico risperidona foi associado a menores custos e um maior valor no desfecho qualidade de vida associada ao tratamento (QOL) que o haloperidol, demonstrando ser uma alternativa dominante quando comparado ao haloperidol neste desfecho.

Com relação à comparação entre risperidona e olanzapina, encontrou-se uma diferença significativa nos valores das relações de custo-utilidade entre estes medicamentos. Enquanto que para a risperidona é atribuído um custo de R\$

147,00 para cada unidade de utilidade, é atribuído um custo de R\$ 2.014,85 para cada unidade de utilidade associada a olanzapina. De acordo com os resultados do modelo, as utilidades associadas a estas medicações são semelhantes. Entretanto, os custos associados à utilização da olanzapina demonstraram ser significativamente maiores, com uma diferença no custo total de R\$ 1.590,70 a mais do que os custos associados ao tratamento com a risperidona.

Esta diferença, quando traduzida em uma razão de custo-incremental, significa que com a olanzapina, num período de três meses, o custo adicional para atingir uma unidade de utilidade a mais que a risperidona é de R\$ 203.889,98. O custo incremental é um conceito econômico utilizado para avaliar alternativas que possuem melhores desfechos e maiores custos quando comparadas a uma outra alternativa. É calculado pela diferença de custos entre as alternativas, dividida pela diferença entre seus desfechos. O resultado deste cálculo representa o valor necessário para atingir uma unidade adicional de benefício. Quanto menor a diferença no benefício e maior a diferença nos custos, maior será o valor do custo incremental e menos atrativa será a alternativa.

Observou-se uma proporção maior do custo de aquisição da olanzapina nos custos totais da doença. Enquanto o custo de aquisição do haloperidol foi responsável por 2% dos custos totais do tratamento, e o custo de aquisição da risperidona foi responsável por 18%; o custo de aquisição da olanzapina foi responsável por 94% do total do custo total associado aos três meses de tratamento.

4.2 Análise de sensibilidade para o modelo de três meses

Para avaliar a robustez do modelo foram realizadas análises de sensibilidade para as variáveis de custos, utilidades e parâmetros clínicos de acordo com a metodologia proposta neste trabalho.

O modelo se mostrou robusto a todas as variáveis e pressupostos considerados. Entretanto, algumas variáveis tiveram um impacto mais significativo nos resultados. A Tabela 33 apresenta os resultados das variáveis avaliadas na análise de sensibilidade.

Tabela 33: Resultados da análise de sensibilidade do modelo de árvore de decisão para três meses, com mudanças nas variáveis:

Variável	Valor utilizado na análise de sensibilidade	Razão de Custo - Utilidade (R\$/QOL) Haloperidol	Razão de Custo - Utilidade (R\$/QOL) Risperidona	Razão de Custo - Utilidade (R\$/QOL) Olanzapina	Razão de Custo - Utilidade Incremental (R\$).
P_abandono	0,08	R\$ 105,62	R\$ 91,91	R\$ 1922,71	R\$ 1.230.569,23
C_hosp.	R\$ 1.632,95	R\$ 406,08	R\$ 285,18	R\$ 2.128,21	R\$ 201.320,26
C_olanzapina	R\$ 500	R\$ 199,35	R\$ 147,00	R\$ 667,33	R\$ 56.904,22
U_olanzapina	0,94 QOL	R\$ 199,35	R\$ 147,00	R\$ 1.903,55	R\$ 27.566,99

P_abandono: probabilidade de não continuação do tratamento; C_hosp.: Custo da internação hospitalar; C_olanzapina: custo do tratamento ambulatorial com o antipsicótico olanzapina; U_olanzapina: Utilidade atribuída a olanzapina; C/U: custo-utilidade; QOL – Índice de qualidade de vida.

Com uma probabilidade de abandono menor do que a utilizada no modelo original e igual entre as medicações, diminuem os custos totais dos tratamentos. Contudo, a vantagem da risperidona continua sendo evidenciada com um aumento significativo no custo incremental da olanzapina.

Na análise de sensibilidade da influência do valor do custo da internação hospitalar (C_hosp), as alternativas haloperidol e risperidona foram mais sensíveis

às variações. Entretanto, apesar de um aumento nos custos totais dos tratamentos e um conseqüente aumento nas relações de custo-utilidade destes medicamentos, o resultado final do modelo continuou mostrando-se favorável a risperidona.

O custo do tratamento e a utilidade associados a olanzapina foram as variáveis que tiveram maior influência nos resultados do modelo. Quanto menor o valor atribuído ao custo do tratamento da olanzapina e quanto maior a utilidade atribuída, menor o custo-utilidade incremental deste antipsicótico em relação a risperidona. Contudo, dentro das variações testadas, o modelo continuou apresentado a risperidona como a alternativa mais custo-efetiva. Estimou-se que para que a olanzapina possuísse uma melhor relação de custo-utilidade que a risperidona seria necessário que o custo do tratamento ambulatorial com a olanzapina fosse de R\$ 55,00 a cada três meses.

4.3 Modelo de Markov

4.3.1 Probabilidades de cada paciente receber a medicação antipsicótica em cada cenário do modelo

O modelo de Markov estimou os custos e os desfechos clínicos de três cenários de tratamento com antipsicóticos por um período de cinco anos: pacientes que iniciam o tratamento com haloperidol, pacientes que iniciam o tratamento com risperidona e pacientes que iniciam o tratamento com olanzapina. De acordo com as probabilidades e as suposições adotadas na construção do modelo cada paciente que inicia com uma destas medicações pode trocar de antipsicótico no decorrer do modelo, passando a utilizar outro antipsicótico como

medicação principal e estando sujeito aos custos e desfechos atribuídos a esta medicação.

A probabilidade de utilização dos antipsicóticos decorrente da troca de medicação ao longo de cinco anos, divididos em 20 ciclos de três meses, para os pacientes que iniciam o tratamento com haloperidol, é apresentada no gráfico da análise de probabilidade do modelo de Markov (Figura 4). O eixo X (*stage*) representa os 20 ciclos de três meses no qual o modelo está dividido, e o eixo Y (*probability*) representa a probabilidade de receber um destes antipsicóticos durante um determinado ciclo do modelo.

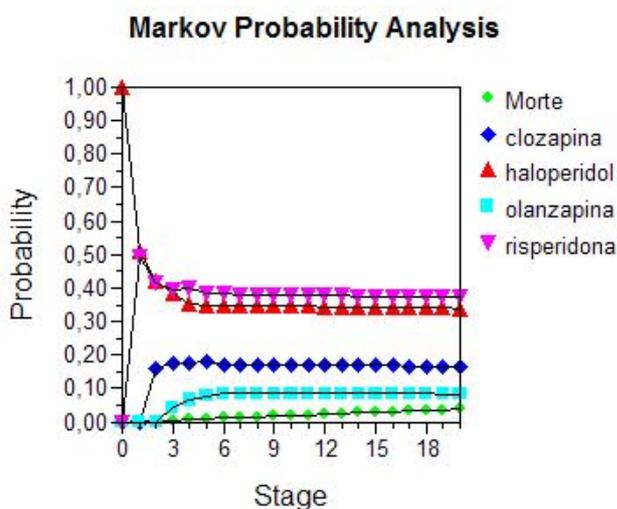


Figura 4: Análise de probabilidade do modelo de Markov para pacientes que iniciam o tratamento com haloperidol.

Esta figura demonstra que pacientes que iniciam o tratamento com o haloperidol têm uma elevada probabilidade de necessitar troca de medicação. O modelo estima que em uma coorte hipotética de 100 pacientes que iniciam o

tratamento com haloperidol, no final dos cinco anos do modelo, 34 continuariam recebendo o haloperidol, 37 pacientes estariam recebendo risperidona, 17 recebendo clozapina, oito pacientes recebendo o antipsicótico olanzapina e quatro pacientes cometeriam suicídio.

Para os pacientes que iniciam o tratamento com a risperidona o modelo estimou a probabilidade de troca de tratamento conforme o gráfico da análise de probabilidade do modelo de Markov (Figura 5).

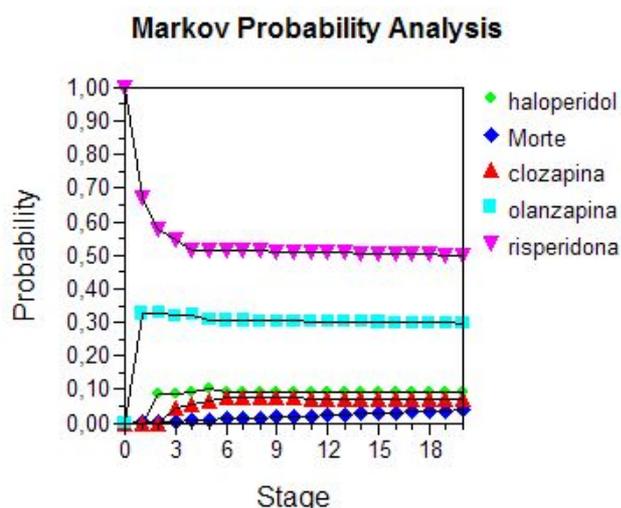


Figura 5: Análise de probabilidade do modelo de Markov para pacientes que iniciam o tratamento com risperidona.

A Figura 5 representa a probabilidade de um paciente que inicia o tratamento com risperidona trocar para outra medicação durante os 20 ciclos de três meses em que o modelo está dividido. O modelo estimou que em uma coorte hipotética de 100 pacientes que iniciam o tratamento com risperidona ao final dos 20 ciclos do modelo, 50 continuariam recebendo risperidona, 30 pacientes

estariam recebendo o antipsicótico olanzapina, nove estariam recebendo haloperidol, sete estariam recebendo clozapina, e quatro pacientes cometeriam o suicídio.

A probabilidade de um paciente que inicia o tratamento com a olanzapina trocar para outra medicação durante os 20 ciclos do modelo é apresentada no gráfico da análise de probabilidade do modelo de Markov (Figura 6).

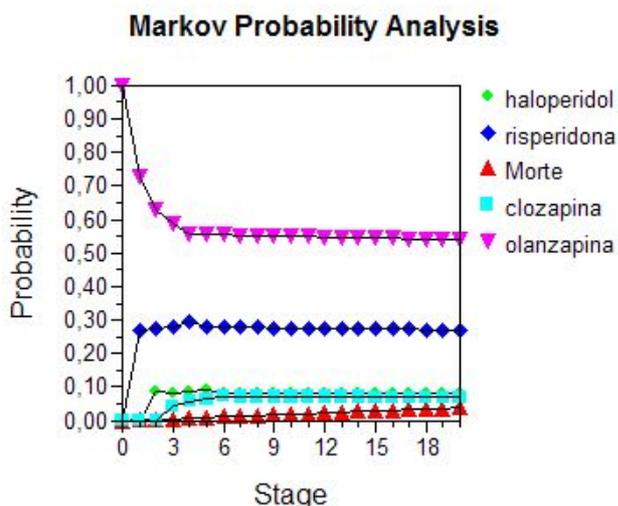


Figura 6: Análise de probabilidade do modelo de Markov para pacientes que iniciam o tratamento com olanzapina.

O modelo estimou que em uma coorte hipotética de 100 pacientes que iniciam o tratamento com olanzapina ao final dos 20 ciclos, 54 continuariam recebendo olanzapina, 27 pacientes estariam recebendo risperidona, oito estariam recebendo haloperidol, sete estariam recebendo clozapina, e quatro pacientes cometeriam o suicídio.

4.4 Custo-Utilidade dos cenários avaliados no modelo de Markov

Os resultados de custos e utilidades, as razões de custo-utilidade e o custo-utilidade incremental dos três cenários avaliados, estimados no modelo de Markov para cinco anos com a utilização de uma taxa de desconto de 3% ao ano, podem ser vistas na Tabela 34.

Tabela 34: Resultados de custos e AVAQ do modelo de Markov no período de cinco anos para pacientes que iniciam o modelo com haloperidol, risperidona ou olanzapina:

Antipsicótico	Utilidade (AVAQ)	Utilidade incremental (AVAQ)	Custo Total (R\$)	Diferença de custos (R\$)	Razão de Custo/Utilidade (R\$/AVAQ)	Custo/Utilidade Incremental (R\$)
Haloperidol	4,1647		8.106,41		1.946,47	
Risperidona	4,2156	0,0509	12.287,03	4.180,62	2.914,69	82.174,08
Olanzapina	4,2189	0,0034	21.471,63	9.184,60	5.089,38	2.738.553,45

AVAQ: Anos de Vida Ajustados pela Qualidade

No período de cinco anos o modelo estimou um resultado de 4,1647 Anos de Vida Ajustados pela Qualidade (AVAQ) para um paciente que inicia o tratamento com haloperidol com um custo total de R\$ 8.106,41. Para a opção de iniciar o tratamento com a risperidona foi estimado um resultado de 4,2156 AVAQ e um custo total de R\$12.287,03 por paciente. A utilidade estimada para pacientes que iniciam o tratamento com olanzapina foi praticamente idêntica a da risperidona, com um custo total de R\$ 21.471,63.

A opção de iniciar o tratamento com haloperidol demonstrou possuir a melhor relação de custo-utilidade entre as três estratégias. Os cenários em que os pacientes iniciavam o tratamento com os antipsicóticos de segunda geração demonstraram possuir uma medida de utilidade maior, mas com um custo total

mais elevado. Comparada com a opção de início do tratamento com haloperidol, a opção de início do tratamento com risperidona apresentou um custo incremental de R\$ 82.174,08 para alcançar uma unidade adicional de AVAQ.

A estratégia de início do tratamento com olanzapina demonstrou um custo significativamente maior e uma utilidade praticamente idêntica quando comparada à opção de início de tratamento com risperidona. De acordo com este resultado a opção de início de tratamento com olanzapina pode ser considerada dominada do ponto de vista econômico no desfecho AVAQ quando comparada ao início de tratamento com risperidona.

4.5 Análise de sensibilidade do modelo de Markov.

Para avaliar a robustez do modelo foram conduzidas análises de sensibilidade de uma entrada com as principais variáveis de custos, utilidades e parâmetros clínicos.

Com relação aos custos utilizados no modelo, a variável associada ao custo do tratamento ambulatorial com a olanzapina teve um impacto significativo nos resultados do modelo como, por exemplo, nas relações de custo-utilidade dos tratamentos (Figura 7).

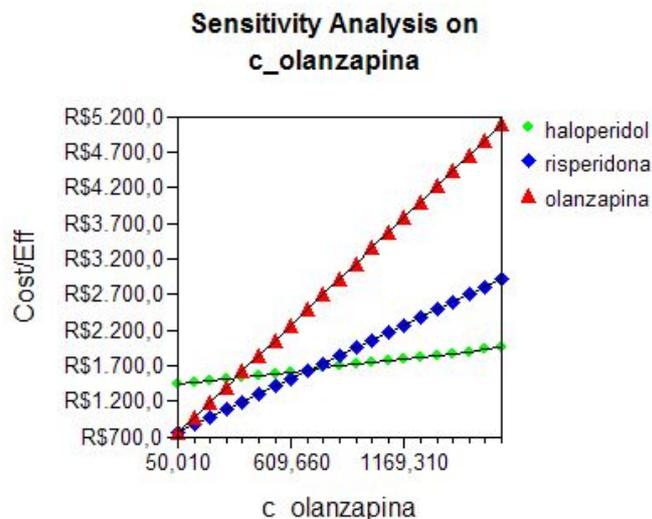


Figura 7: Análise de sensibilidade do impacto do custo do antipsicótico olanzapina nas relações de custo-utilidade de cada cenário avaliado no modelo de Markov.

Cost/Eff: Relação de custo-utilidade dos cenários avaliados; c_olanzapina: custo do tratamento ambulatorial com a olanzapina.

Conforme diminui o valor do custo do tratamento ambulatorial com a olanzapina, diminui a vantagem em termos da relação de custo-utilidade da opção de início de tratamento com o haloperidol quando comparada aos outros dois cenários avaliados. Desta forma, para que a alternativa de início do tratamento com haloperidol seja dominada pela alternativa de início de tratamento com risperidona o custo do tratamento com olanzapina deveria ser em torno de R\$ 680,00 a cada três meses. Para que a opção de início de tratamento com a risperidona seja dominada pela alternativa de início de tratamento com olanzapina o custo do tratamento ambulatorial com olanzapina deveria diminuir até alcançar o valor de R\$55,00 a cada três meses.

Outros custos avaliados, como por exemplo, os custos associados às internações hospitalares e os custos atribuídos às consultas ao médico psiquiatra não alteraram de forma significativa os resultados do modelo.

Com relação às utilidades associadas ao modelo, nenhuma das variáveis testadas na análise de sensibilidade, dentro das variações propostas, alterou o resultado final do modelo.

Na análise de sensibilidade dos parâmetros clínicos a probabilidade de descontinuação de tratamento demonstrou influenciar os resultados do modelo. Contudo, as variações empregadas não alteraram o resultado final em termos da ordem das alternativas quanto às suas relações de custo-utilidade (Tabela 35).

Tabela 35: Resultados da análise de sensibilidade do modelo de Markov utilizando-se o menor valor estimado da probabilidade da descontinuação do tratamento nos três cenários.

Antipsicótico	Utilidade (AVAQ)	Utilidade incremental (AVAQ)	Custo Total (R\$)	Diferença de custos (R\$)	Razão de Custo/Utilidade (R\$/AVAQ)	Custo/Utilidade Incremental (R\$)
Haloperidol	4,1113		2.167,98		527,32	
Risperidona	4,2338	0,1225	5.604,43	3.436,45	1.323,73	28.056,17
Olanzapina	4,2344	0,0006	26.734,92	21.130,49	6.313,73	35.550.442,19

AVAQ: Anos de Vida Ajustados pela Qualidade

Utilizando-se uma probabilidade de descontinuação menor para os três cenários avaliados, os custos das alternativas de início de tratamento com haloperidol e início de tratamento com risperidona diminuiram de maneira significativa em decorrência da menor probabilidade destes pacientes receberem a olanzapina no decorrer do modelo, indicando mais uma vez a influência do custo do tratamento ambulatorial com a olanzapina nos resultados do modelo.

O modelo mostrou-se sensível à decisão da medicação escolhida como opção de troca para pacientes que iniciam o tratamento com a risperidona. O modelo foi testado com uma seqüência diferente nas trocas de medicação na qual o paciente que inicia o modelo com risperidona e sofre descontinuação do tratamento passaria a receber haloperidol e no caso de descontinuação do haloperidol, olanzapina. Os resultados do modelo testado com esta seqüência de troca de medicação são apresentados na Tabela 36:

Tabela 36: Resultados do modelo de Markov com alteração na seqüência de troca de medicação na opção de início do tratamento com risperidona.

Antipsicótico	Utilidade (AVAQ)	Utilidade incremental (AVAQ)	Custo Total (R\$)	Diferença de custos (R\$)	Razão de Custo/Utilidade (R\$/AVAQ)	Custo/Utilidade Incremental (R\$)
Risperidona	4,1887		7.930,91		1.893,43	
Haloperidol	4,1647	-0,0240	8.106,41	175,50	1.946,47	(Dominada)
Olanzapina	4,2189	0,0303	21.471,63	13.540,71	5.089,38	447.571,66

AVAQ: Anos de Vida Ajustados pela Qualidade

Quando testado com esta seqüência de trocas de medicação para pacientes que iniciam o tratamento com risperidona, esta opção passa a ser dominante à opção de início de tratamento com haloperidol e a possuir a melhor relação de custo-utilidade entre as alternativas avaliadas.

5 Discussão

Observou-se no cenário em que os pacientes iniciam o tratamento com haloperidol uma probabilidade de descontinuação maior que para os pacientes que iniciam o tratamento com os outros antipsicóticos avaliados. Um dos motivos que justificam estas taxas de descontinuação decorre do percentual de pacientes

que apresentam efeitos adversos extrapiramidais com o uso do haloperidol (LEHMAN et al., 2004). Em consequência deste desfecho, muitos dos pacientes que iniciam o tratamento com o haloperidol passam a receber risperidona no decorrer do modelo. De acordo com as probabilidades atribuídas e os critérios de troca de medicação adotados, o modelo estimou que entre os pacientes que iniciam com haloperidol, ao final do período de cinco anos, 37% estariam recebendo risperidona, 34% haloperidol, e 8% receberiam olanzapina. Os custos totais deste cenário apresentaram-se inferiores aos outros cenários avaliados, principalmente em razão da maioria dos pacientes receberem os medicamentos risperidona e haloperidol associados a um menor custo de tratamento. O fato de apenas uma pequena percentagem de pacientes receber o antipsicótico olanzapina no decorrer dos cinco anos de tratamento avaliados foi motivo de menores custos associados a este cenário, quando comparado aos outros dois cenários propostos no modelo original.

No cenário em que os pacientes iniciam com a risperidona, observou-se que uma proporção maior de pacientes passou a receber a olanzapina que no grupo dos que iniciam com o haloperidol. Esta situação faz com que aumentem significativamente os custos totais associados a este cenário de tratamento. A utilização de um esquema de trocas de medicação onde se inicia o tratamento com a risperidona, e em caso de descontinuação, os pacientes trocarem para o haloperidol antes de receberem a olanzapina é uma proposta interessante. Esta configuração quando testada na análise de sensibilidade demonstrou ser dominante à opção de início de tratamento com haloperidol e possuir uma melhor relação de custo-utilidade que a opção de início de tratamento com olanzapina.

A necessidade de utilização de olanzapina demonstrou ser o principal fator de aumento nos custos dos tratamentos. Os custos associados a esse medicamento se apresentaram superiores aos custos associados às outras medicações antipsicóticas avaliadas e quanto maior a probabilidade do paciente receber a olanzapina maiores os custos totais do cenário.

Os maiores custos de tratamento associados a olanzapina decorreram do maior preço de aquisição deste medicamento quando comparado aos outros antipsicóticos avaliados. De acordo com os valores pagos pela SES/SC, enquanto o custo unitário de um comprimido de haloperidol 5mg foi de R\$ 0,02 e o custo unitário de um comprimido de risperidona 3mg foi de R\$ 0,20, o custo unitário do comprimido de olanzapina 10mg foi de R\$ 12,50. Este preço de aquisição também foi encontrado em outras fontes. Em um levantamento realizado no Banco de Preços em Saúde, o valor unitário de um comprimido de olanzapina 10mg variou de R\$ 12,50 a R\$ 20,65. (BRASIL, 2006).

Esta diferença no preço de aquisição entre os antipsicóticos pode explicar as diferenças nos resultados deste modelo quando comparado a resultados de avaliações econômicas conduzidas em outros países. A análise comparativa dos preços de medicamentos no mercado brasileiro com os preços de venda em outros mercados, como o norte-americano (RXUSA, 2006), evidencia diferenças nos preços das medicações. A diferença no preço unitário entre os antipsicóticos é mais acentuada no Brasil, como podemos ver na Tabela 37.

Tabela 37: Preço unitário da medicação utilizado no modelo e no mercado dos Estados Unidos da América em dólar (23/03/2007).

Antipsicótico	Preço Utilizado nos modelos U\$*	Preço nos EUA U\$**
Haloperidol 5mg	0,01	0,27
Risperidona 3mg	0,1	7,58
Olanzapina 10mg	6,06	11,22

Fonte:*SES/SC, 2006 (taxa de cambio de 23/03/2007); **RXUSA, 2006.

O preço unitário da olanzapina utilizado neste trabalho é em torno de 60 vezes maior que o preço unitário da risperidona e 600 vezes maior que o preço unitário do haloperidol. No mercado norte-americano o preço unitário da olanzapina é uma vez e meia maior que o preço unitário da risperidona e 40 vezes maior que o preço unitário do haloperidol. Esta diferença de preço entre as medicações influencia os custos dos tratamentos e limita a aplicação no Brasil de resultados de estudos de avaliação econômica de antipsicóticos conduzidos em outros países.

Em geral os estudos de avaliação econômica conduzidos em outros países avaliando custos e resultados dos antipsicóticos sugerem que os tratamentos com olanzapina e risperidona geram custos totais equivalentes entre si e inferiores ao haloperidol (BOBES et al., 2004; BAGNALL et al., 2003; PALMER et al., 2002; ALMOND; O'DONNELL, 2000; LECOMTE et al., 2000; PALMER et al., 1998). Estes estudos demonstram que apesar de um custo de aquisição mais elevado, os antipsicóticos de segunda geração são mais custo-efetivos que os de

primeira geração, principalmente devido a menor probabilidade de hospitalização atribuída a estes tratamentos.

Um estudo de avaliação econômica conduzido por Palmer e colaboradores (1998), avaliando os custos diretos do tratamento nos EUA, concluiu que a olanzapina quando comparada ao haloperidol e a risperidona apresenta um menor custo total de tratamento e maior efetividade. Este estudo utilizou um modelo de Markov para cinco anos divididos em 20 ciclos de três meses.

Comparando os valores utilizados como custo de aquisição do antipsicótico principal em cada ciclo de três meses entre o estudo de Palmer e colaboradores e os utilizados no modelo apresentado nesta dissertação, encontram-se diferenças significativas, principalmente entre os valores de custo da olanzapina e de custo da risperidona (Tabela 38).

Tabela 38: Custo de aquisição da medicação utilizada nos modelos referente a três meses de tratamento.

Antipsicótico	Custo do antipsicótico utilizado nos modelos referente a 3 meses de tratamento (U\$)*	Custo do antipsicótico utilizado no estudo de Palmer et al. referente a 3 meses de tratamento (U\$)**
Haloperidol	1,75	7,60
Risperidona	8,74	720,00
Olanzapina	790,33	706,0

Fonte:*SES/SC, 2006; **Palmer et al., 1998.

Percebe-se que no modelo conduzido por Palmer e colaboradores (1998) o custo atribuído à aquisição da olanzapina é menor que o custo de aquisição da risperidona, diferente do modelo utilizando os valores pagos pela

SES/SC no qual a risperidona apresentou um custo de aquisição significativamente menor que a olanzapina.

Os valores pagos pelos serviços de internação hospitalar e consulta psiquiatra também apresentaram uma diferença significativa entre o estudo publicado por Palmer e colaboradores e o modelo proposto nesta dissertação. No estudo conduzido por Palmer e colaboradores o custo para manter um paciente internado em um hospital psiquiátrico por um período de 22 dias foi de U\$ 9.469,00 e o custo por visita ao psiquiatra foi de U\$ 50. O custo utilizado na construção do modelo apresentado nesta dissertação para manter um paciente internado em um hospital psiquiátrico por um período de 22 dias foi de U\$ 317,07 e o custo por visita ao psiquiatra foi de U\$ 3,67 (taxa de câmbio de 23/03/2007). Os valores utilizados na construção dos modelos são referentes aos pagos pelo SUS por estes procedimentos e podem estar subestimados conforme citam alguns autores (LEITÃO, 2000). A possibilidade de que estes baixos valores pudessem estar influenciando os resultados do modelo foi testada através de análise de sensibilidade, e esta influência não alterou os resultados finais do modelo em termos da ordem das alternativas quanto as suas relações de custo-utilidade.

Os resultados encontrados nesta dissertação demonstram a importância do custo individual da medicação antipsicótica nos custos totais do tratamento segundo a perspectiva do SUS em Santa Catarina. No modelo para três meses, observou-se que o custo de aquisição do haloperidol foi responsável por 2% dos custos totais do tratamento, o custo de aquisição da risperidona foi responsável por 18% e o custo de aquisição da olanzapina foi responsável por 94% do total do custo total associado aos três meses de tratamento.

A proporção do custo da medicação em relação ao custo total do tratamento tende a ser menor em países onde a variedade de serviços é mais ampla e o custo do tratamento hospitalar é maior. Estudos de custos da esquizofrenia conduzidos em outros países estimam que a proporção dos custos diretos totais da esquizofrenia, que pode ser atribuída à aquisição de medicamentos, é bastante modesta, como 2,3% nos Estados Unidos (RICE; MILLER, 1996), 4% no Reino Unido (KNAPP, 2005), 5,6% na França (ROULLION et al.; 1997) e 1,1% na Holanda (EVERS; AMENT, 1995) 9% na Hungria (SHINFUKU, 1998) e 13% na Espanha (HARO et al., 1998). Entretanto, a proporção do custo total da esquizofrenia que pode ser atribuída a medicações deve aumentar consideravelmente com o uso mais disseminado de antipsicóticos de segunda geração, em parte porque estes têm custos mais elevados do que os de primeira geração, e em parte porque é provável que levem a reduções em hospitalização, diminuindo assim o custo geral (o denominador no cálculo proporcional) (KNAPP et al., 2005).

Em um estudo realizado no Brasil avaliando os custos diretos da esquizofrenia para o setor público do estado de São Paulo no ano de 1998 foi estimado que os custos com medicações para pacientes em tratamento ambulatoriais representaram cerca de 64,5% dos custos do tratamento ambulatorial e 7,3% dos custos diretos totais da esquizofrenia neste Estado (LEITÃO, 2000). Contudo, cabe ressaltar que este estudo foi conduzido antes da instituição do Programa de Medicamentos Excepcionais (BRASIL, 2002 b) que regulamenta o financiamento da medicação antipsicótica de segunda geração e a

proporção que a medicação representa no custo total da esquizofrenia deve ser maior.

Com relação às utilidades dos medicamentos, os antipsicóticos de segunda geração apresentaram melhores resultados quando comparados ao haloperidol. Este fato pode ser explicado devido ao haloperidol apresentar maior probabilidade de efeitos adversos, de recaídas e de internações hospitalares, situações estas que diminuem a qualidade de vida do paciente. As utilidades atribuídas aos pacientes estáveis utilizando risperidona e olanzapina foram semelhantes. Uma revisão sistemática conduzida por Jayaram e Hosalli (2006) concluiu que a evidência de resultados de qualidade de vida associada aos tratamentos com risperidona e olanzapina é insuficiente e que os estudos que comparam estas medicações com este desfecho não apresentaram diferenças significativas nos resultados. Para avaliar melhor esta questão devem ser conduzidos estudos futuros avaliando a qualidade de vida associada à cada antipsicótico.

5.1 Limites do modelo

As técnicas de modelagem representam simulações da prática clínica e de resultados em saúde e estão sujeitas a vieses devido ao número de simplificações e pressuposições necessárias para construção de um modelo. A análise de sensibilidade ajuda a entender a importância na variação dos parâmetros do modelo, contudo as limitações devem ser compreendidas e levadas em consideração num processo de tomada de decisão.

Modelos baseados em ensaios clínicos podem apresentar diferenças na prática e subestimar ou superestimar ambos os custos e resultados das diferentes alternativas em decorrência de diferenças na metodologia dos estudos às condições da prática clínica no dia a dia. A extrapolação e generalização dos resultados normalmente são limitadas ao tipo de paciente avaliado nos ensaios clínicos. Na construção do modelo nesta dissertação buscou-se utilizar estudos realizados com pacientes com características semelhantes aos pacientes atendidos no CAPS. Contudo, os resultados dos ensaios clínicos utilizados foram obtidos em países onde a realidade do tratamento difere da realidade brasileira. A falta de dados mais precisos estimados na realidade nacional foi o principal motivo para este procedimento.

As probabilidades utilizadas na construção do modelo provêm de estudos que não possuíam o mesmo tempo de seguimento da avaliação econômica, o que levou a um número maior de suposições. Não foram encontrados dados suficientes na literatura para confirmar a consistência destas suposições no período de tempo da avaliação. As probabilidades dos desfechos do modelo podem diferir num cenário brasileiro devido às diferenças na prática clínica entre os diferentes países.

As utilidades empregadas no modelo derivam de um estudo realizado no Canadá e os autores deste estudo relatam as dificuldades de encontrar valores confiáveis de utilidade baseada na preferência dos pacientes portadores de esquizofrenia, devido ao impacto da doença na capacidade de julgamento e na cognição, uma vez que o método de obtenção dos valores de utilidade dos estados de saúde é baseado na opinião do paciente. A dificuldade na identificação

de pacientes capacitados em responder um questionário de qualidade de vida limitou a utilização de um questionário aplicado aos pacientes do CAPS nesta pesquisa.

Com relação aos custos do tratamento, a não inclusão dos custos indiretos limita a aplicação dos resultados para uma perspectiva mais ampla. Do ponto de vista da sociedade, seria importante acrescentar à análise das diferentes alternativas de tratamento, os custos que recaem sobre o paciente, sua família e a comunidade, principalmente os custos relacionados à perda de produtividade, aos cuidados realizados pelos familiares, e a nível institucional, os custos gerados pelo pagamento de benefício social decorrente da aposentadoria por incapacidade em decorrência da doença. Dados mais precisos de custos indiretos relacionados com os resultados dos tratamentos da esquizofrenia são difíceis de serem encontrados através da metodologia proposta para este estudo, dificultando a inclusão destes custos na avaliação e na ampliação da perspectiva do estudo.

Este modelo poderá ser recalculado com valores mais precisos utilizando parâmetros clínicos obtidos com pacientes locais a partir do momento que estes dados estejam disponíveis.

6 Considerações finais

Os resultados do modelo de árvore de decisão sugerem que entre os antipsicóticos avaliados, num período de três meses quando não ocorreram trocas na medicação, a risperidona apresenta a melhor relação de custo-utilidade sendo dominante ao haloperidol e demonstrando apresentar utilidade semelhante com um custo significativamente inferior quando comparada à olanzapina. O elevado

custo de aquisição da olanzapina demonstrou ser o principal fator nesta diferença de custos entre os tratamentos.

O modelo de Markov foi construído para avaliar o custo-utilidade de três estratégias de início de tratamento. Estas estratégias buscaram representar as recomendações feitas por protocolos de tratamento internacionais (LEHMAN et al., 2003), que indicam como medicação de primeira escolha de tratamento os antipsicóticos de segunda geração, e os critérios adotados pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Esquizofrenia Refratária (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002), que recomendam a utilização dos antipsicóticos de segunda geração para pacientes que não obtiveram sucesso terapêutico com a medicação de primeira geração.

De acordo com o modelo proposto, o início de tratamento com os antipsicóticos risperidona e haloperidol tem a melhor razão de custo-utilidade. Quando comparado com protocolos de tratamento internacionais, o seguimento das recomendações do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Esquizofrenia Refratária (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002), pode ser uma opção eficiente na perspectiva do Sistema Único de Saúde no Estado de Santa Catarina (SUS/SC).

Os resultados encontrados com o modelo mostram que os custos utilizados em estudos internacionais diferem significativamente dos valores avaliados desde a perspectiva do SUS/SC. Esta diferença limita a aplicabilidade de recomendações e fluxogramas de tratamentos de instituições internacionais baseadas nos resultados destes estudos realizados em outros países e reforça a importância no seguimento das recomendações baseadas em dados regionais

como estratégia de maximizar a eficiência dos tratamentos oferecidos pelo Programa de Medicamentos Excepcionais.

VI - Considerações finais

A efetividade da abordagem terapêutica do paciente esquizofrênico depende de múltiplos fatores: do próprio paciente, de seu entorno familiar, da oferta assistencial, da qualidade da relação entre o paciente e seu médico, o serviço de saúde que o acolhe e das características da estratégia farmacoterapêutica adotada. O impacto da esquizofrenia na qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares, a elevada prevalência deste transtorno e a diferença significativa nos custos diretos totais dos tratamentos farmacológicos justificam a utilização de estratégias para aumentar a eficiência dos recursos destinados aos medicamentos empregados no tratamento da esquizofrenia no Sistema Único de Saúde.

A Organização Mundial da Saúde define que o uso racional de medicamentos ocorre quando o paciente recebe o medicamento apropriado para suas necessidades clínicas, em doses que satisfaçam suas necessidades individuais, durante o período de tempo adequado e com custo baixo para ele e para a comunidade (OMS, 2002). A Política Nacional de Medicamentos (BRASIL, 1998), propõe garantir a segurança, a eficácia e qualidade dos medicamentos ao menor custo possível, promover o uso racional e o acesso da população àqueles considerados essenciais. Desta forma, o processo de racionalização no uso dos medicamentos perpassa a questão não somente clínico-farmacológica, mas a econômica, principalmente em países como o Brasil, cujos recursos são cada vez

mais escassos e muitas vezes com problemas de gerenciamento no setor da saúde.

A avaliação econômica de medicamentos pode ser uma ferramenta importante para a tomada de decisão em diversas situações que visem a saúde do indivíduo ou da coletividade, considerando-se que o fator econômico pode ser um entrave na universalização do uso de diferentes tecnologias sanitárias, incluindo os medicamentos (MOTA, FERNADES, COELHO, 2003). Um exemplo é o que acontece em países como Austrália e Canadá onde a avaliação econômica de medicamentos é um requisito indispensável para o financiamento público de medicamentos destinados à população em geral (SACRISTAN, BADIA, ROVIA, 1995).

As avaliações econômicas dos custos da esquizofrenia e da efetividade de seu tratamento estão ligadas de forma inerente ao contexto em que são realizadas. Essas avaliações descrevem as conseqüências da doença e de seus tratamentos para os sistemas de serviço e as relações sociais, que variam de país para país e, muitas vezes, de região para região. Assim, a generalização de resultados encontrados em estudos de avaliação econômica realizados em países diferentes torna-se impraticável.

Os modelos de avaliação de custo-utilidade construídos neste trabalho de dissertação buscaram identificar estratégias que aumentassem a eficiência na utilização dos antipsicóticos haloperidol, risperidona e olanzapina, fornecidos pela Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina para pacientes portadores de esquizofrenia crônica, em tratamento ambulatorial.

Os resultados destes modelos apontam para uma diferença significativa entre os custos relacionados com os tratamentos farmacológicos avaliados, demonstrando que entre estes medicamentos a risperidona possui a melhor relação de custo-utilidade. Avaliando estratégias de tratamento em longo prazo onde ocorrem trocas de medicação em decorrência da descontinuação dos tratamentos, os resultados apontam para a utilização dos medicamentos risperidona e haloperidol antes da utilização da olanzapina como as alternativas mais custo-efetiva, este fato se deve em razão do elevado custo de tratamento atribuído à utilização da olanzapina.

O preço unitário da olanzapina foi identificado como o principal fator de acréscimo dos custos totais dos tratamentos. O preço de um medicamento, muitas vezes é reflexo do poder da oferta sobre a demanda, em que pesam mais as estratégias de mercado e as margens de ganho do que os custos de produção e pesquisa e desenvolvimento do fármaco. Existem vários tipos de políticas reguladoras que podem ser empregadas como estratégias para diminuir os preços de aquisição de um medicamento, cada qual com vantagens e desvantagens: controle de preços; liberação de preços; pacto de margens de ganho; liberação de importações; produção e comercialização de genéricos; políticas de mercado para fortalecer a demanda (compras massivas, contratos de provisão de medicamentos, informação sobre preços) (HASENCLEVER, 2002; PRODUCTIVITY COMMISSION, 2001; ZERDA et al., 2001; BERMUDEZ; REIS, 1999).

A proporção de pacientes recebendo olanzapina, tanto no CAPS II Policlínica Central de Florianópolis, quanto nos pacientes cadastrados no

Programa de Medicamentos Excepcionais em Santa Catarina, apresentou-se maior do que a de pacientes recebendo risperidona. Os motivos desta prática não foram identificados, contudo ela pode acarretar um impacto econômico significativo para a SES/SC.

O estabelecimento e o cumprimento de estratégias de fluxogramas de tratamento mais custo-efetivas, nas quais os pacientes iniciem o tratamento com risperidona e haloperidol antes da olanzapina podem otimizar recursos sem prejudicar a saúde dos pacientes, e assim maiores investimentos podem ser feitos na melhoria dos serviços de atenção à saúde mental. Isto porque embora os tratamentos farmacológicos sejam importantes, são necessárias medidas complementares para garantir sua eficácia, como investimentos em estrutura de suporte para os pacientes, de forma a aumentar a adesão ao tratamento farmacológico e proporcionar um acompanhamento psicoterapêutico adequado aos pacientes com transtornos mentais.

Futuros modelos de avaliação econômica, com a utilização de dados obtidos em ensaios clínicos realizados com pacientes usuários do SUS, com um período de acompanhamento maior, e incorporando na avaliação outros antipsicóticos, tanto de primeira como de segunda geração, serão úteis para definições mais precisas quando à eficiência alocativa dos recursos públicos destinados ao tratamento farmacológico da esquizofrenia.

Referências:

ADAMS, C.; WILSON, P.; GILBODY, S.; BAGNALL, A.M.; LEWIS, R. Drug treatments for schizophrenia. *Quality in Health Care* v.9, p. 73-79, 2000.

ALMOND, S.; O'DONNELL, O. Cost analysis of the treatment of schizophrenia in the UK. *Pharmacoeconomics* v.17, n.4, p.383-389, 2000.

AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION. *DSM-IV – Manual Diagnóstico estatístico de Transtornos Mentais*. 4ª Ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1995 p. 77-83.

ANDREOLI, S.B.; RONCHETTI, S.S.B.; MIRANDA, A.L.P.; BEZERRA, C.R.M.; MAGALHÃES, C.C.P.B.; MARTIN, D.; PINTO, R.M.F. Utilização dos Centros de Atenção Psicossocial (CAPS) na cidade de Santos, São Paulo, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 20, n. 3, p. 836-844, 2004.

BAGNALL, A.M.; JONES, L.; GINNELLY, L.; LEWIS, R.; GLANVILLE, J.; GILBODY, S. et al. A systematic review of atypical antipsychotic drugs in schizophrenia. *Health Technology Assessment* v. 7, p.1-193, 2003.

BALDESSARINI, R.J.; TARAIZI, F.I. Fármacos e o Tratamento dos Transtornos Psiquiátricos. In: GOODMAN; GILMAN. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 10ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2003.

BERMAN, I.; SAPERS, B.L.; CHANG, H.H.; LOSONCZY, M.F.; SCHMILDLER, J.; GREEN, A.I. Treatment of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenic patients with clomipramine. *Journal of clinical psychopharmacology* v. 15, p. 206–210 1995.

BERMUDEZ, J.A.Z.; REIS, A.L.A. A necessidade de comparar preços nos mercados farmacêuticos In: BERMUDEZ, J.A.Z.; BONFIM, J.R.A (Org.) *Medicamentos e a Reforma do Setor Saúde*. São Paulo: HUCITEC, 1999. p.179-192.

BLATT, C.R. *Avaliação da Assistência Farmacêutica do Programa de Medicamentos Excepcionais do Estado de Santa Catarina no ano de 2002 a 2004*.

Dissertação de Mestrado em Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Farmácia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2005. 194p.

BICHAFF, R. *O trabalho nos centros de atenção psicossocial: Uma reflexão crítica das práticas e suas contribuições para a consolidação da Reforma Psiquiátrica*. Dissertação (mestrado) – Escola de enfermagem da Universidade de São Paulo, 2006. 217p.

BOBES, J.; CANAS, F.; REJAS, J.; MACKEL, J. Economic consequences of the adverse reactions related whit antipsycotics. *Progress in neuro-psycopharmacology & biological psichiatry*. V. 28, p. 1287 – 1297, 2004.

BOOTMAN, J.L.; TOWSED, R.J.; MCGHAN, W.F.; *Principles of pharmacoeconomics*. Cincinnatti: Harvey Whitney Books, 1996.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 224, de 29 de janeiro de 1992. Estabelece diretrizes e normas para a saúde mental. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil*. Brasília, 1992.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria MS/GM nº 3.916, de 30 de outubro de 1998. Aprova a Política Nacional de Medicamentos. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil*, Brasília, 1998.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 1077/GM de 24 de agosto de 1999. Dispõe sobre a implantação do Programa para a Aquisição dos Medicamentos Essenciais para a área de Saúde Mental. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil*. Brasília, 1999.

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

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n.º 336/GM de 19 de fevereiro de 2002. Estabelece a constituição dos Centros de Atenção Psicossocial. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil*. Brasília, 2002 a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria MS/GM n.º 1318, de 23 de julho de 2002. Inclui os medicamentos na tabela de medicamentos excepcionais. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil*. Brasília, 2002 b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Coordenação Geral de Saúde Mental. *Reforma psiquiátrica e política de saúde mental no Brasil*. Brasília 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.475, de 13 de outubro de 2006. Aprova a 4ª edição da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil*. Brasília, 2006.

BRASIL, Ministério da Saúde. *Banco de Preços em saúde*. Disponível em: <http://bpreco.saude.gov.br/bprefd/owa/consulta.inicio>. Acesso em 30 nov. 2006.

BRENNAN, A.; AKEHURST, R. Modelling in Health Economic Evaluation. *Pharmacoeconomics*, v.17(5), p.445-459, 2000.

BRIGGS, A.; SCULPHER, M. An Introduction to Markov Modelling for Economic Evaluation. *Pharmacoeconomics*, v.13(4), p.397-409, 1998.

BROUWER, W.; RUTTEN, F.; KOOPMANSCHAP, M. Costing in economic evaluations. In: DRUMMOND, M.; MCGUIRE, A. *Economic evaluation in health care: merging theory with practice*. Oxford: Oxford University Press, 2001. 281p.

CHAVES, A.C. Diferenças entre os sexos na esquizofrenia. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 22, p. 21-22, 2000.

COHEN, L.J. Suicide and Schizophrenia: Data from a prospective community treatment study. *The American journal of psychiatry*. v. 147, p. 602-607, 1990.

CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. Resolução nº 196 de 10 de outubro de 1996. Estabelece os requisitos para realização de pesquisa clínica de produtos para saúde utilizando seres humanos. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil*. Brasília, 1996.

CORRIGAN, P.W., REINKE, R.R.; LANDSBERGER, S.A.; CHARATE, A.; TOOMBS, G.A. The effects of atypical antipsychotic medications on psychosocial outcomes. *Schizophrenia research* v. 63, p. 97–101, 2003.

CRISMON, M., L.; DORSON, P., G.,. Schizophrenia. In: DIPIRO, J. T.; TALBERT, R. L.; YEE, G. C.; MATZKE, G. R.; WELLS, B. G.; POSEY, L. M. (Eds) *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. 5 ed, McGraw-Hill: New York, 2002. Chapter 68.

CERNANSKY, J.G.; MAHMOUD, R.; BRENNER, R. A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia. *The New England journal of medicine* v. 346, p.16–22, 2002.

DAVIS, J.M.; CHEN, N.; GLICK, I.D.; A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Archives of general psychiatry* v.60, p. 553–564, 2003.

DAVIES, A.; LANGLEY, P.C.; KEKS, N.A.; CATTS, S.V.; LAMBERT, T.; SCHWEITZER I. Risperidone versus haloperidol: II. Cost-effectiveness. *Clinical therapeutics* v.20, n.1, p.196-213, 1998.

DETSKY, A.S.; NAGLIE, G.; KRAHN, M.D.; REDELMEIER, D.A.; NAIMARK, D. Primer on Medical Decision Analysis:Part 2-Building a Tree. *Medical decision making* v.17, p.126-135, 1997.

DRUMMOND, M.F.; SCULPHER, M.J.; TORRANCE, G.W.; O'BRIEN, B.J.; STODDART, G.L. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. London: Oxford Medical Publications, 2005.

DUGGAN, L.; FENTON, M.; RATHBONE, J.; DARDENNES, R.; EL-DOSOKY, A.; INDRAN, S. Olanzapine for schizophrenia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2. Oxford: Update Software, 2005.

EVERS, S.M.A.A.; AMENT, A.J.H.A. Costs of schizophrenia in Netherlands. *Schizophrenia bulletin* v. 21, p. 141-153, 1995.

FLEISCHHACKER, W.W. Tratamento farmacológico da esquizofrenia: Uma revisão. In: MAJ, M.; SARTORIUS, N. *Esquizofrenia*. 2. ed., Porto Alegre: Artmed, 2005. 393 p.

FOUCAULT, M. *História da Loucura na Idade Clássica*. 6a. ed. São Paulo: Perspectiva, 2000 [1972].

FOX-RUSHBY, J.; CAIRNS, J. *Economic Evaluation*. London: Open University Press, 2005. 253p.

FREUDENREICH, O.; GOFF, D.C. Antipsychotic combination therapy in schizophrenia: a review of efficacy and risks of current combinations. *Acta Psychiatrica Scandinavica* v.106, p. 323–330, 2002.

GARDNER, D.M.; BALDESSARINI, R.J.; WARAICH, P. Modern antipsychotic drugs: a critical overview. *Canadian Medical Association journal*, v.172(13), p. 1703-1711, 2005.

GEDDES, J.; FREEMANTLE, N.; HARRISON, P.; BEBBINGTON, P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *British medical journal*, v. 321(7273), p.1371-1376, 2000.

GILBODY, S.M.; BAGNALL, A.M.; DUGGAN, L.; TUUNAINEN, A. Risperidone versus other atypical antipsychotic medication for schizophrenia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, Oxford: Update Software, 2006.

GLENNIE, J.L. Pharmacoeconomic evaluations of clozapine in treatment-resistant schizophrenia and risperidone in chronic schizophrenia. *Technology overview: pharmaceuticals*. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment v. 7, p. 1-15, 1997.

GOEREE, R.; O'BRIEN, B.J.; GOERING, P.; BLACKHOUSE, G.; AGRO, K.; RHODES, A.; WATSON, J. The economic burden of schizophrenia in Canada. *Canadian journal of psychiatry* v.44, p.464-471, 1999.

GOLD, M.R.; RUSSEL, L.B.; SIEGEL, J.E.; WEINSTEIN, M.C. *Cost-Effectiveness in Health and Medicine*. New York: Oxford, 1996. 425p.

GORSKY, R.D.; HADDIX, A.C.; SHAFFER, P.A. Cost of an intervention. In: HADDIX, A.C.; TEUTSCH, S.M.; SHAFFER, P.A.; DUÑET, D.O. *Prevention of*

Effectiveness. London: Oxford University Press, 1996. 252p.

GRAF VON DER SCHULEMBURG, J.M.; KIELHORN, A; ANTOÑANZAS, F. *Manual de economía de la salud*. Madrid: GlaxoSmithKline, 2002. 225p.

HAMILTON, S.H.; REVICKI, D.A.; EDGELL, E.T.; GENTUSO, L.A.; TOLLEFSON, G. Clinical and economic outcomes of olanzapine compared with haloperidol for schizophrenia. *Pharmacoeconomics* v.15, n.5, p.469-480, 1999.

HARO, J.M.; SALVADOR-CARRULLA, L.; CABASES, J.; MADOZ, V.; VASQUEZ-BARQUERO, J.L.; Utilisation of mental health services and costs of patients with schizophrenia in three areas of Spain. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* v. 173, p. 334-340, 1998.

HARRINGTON, C.; GREGORIAN, R.; GEMMEN, E.; HUGHES, C.; GOLDEN, K.; ROBINSON, G.; SCALLET, L. *Access and utilization of new antidepressant and antipsychotic medications. Report submitted to The Office of the Assistant Secretary for Planning and Evaluation and The National Institute of Mental Health, U.S. Department of Health and Human Services, 2000.* Disponível em: <http://www.aspe.hhs.gov/health/reports/Psychmedaccess/> Acesso em 02 fev. 2007.

HASENCLEVER, L. *Diagnóstico da Indústria Farmacêutica brasileira*. Projeto 914BRZ58. Rio de Janeiro: UNESCO/FUJB/IE-UFRJ, 2002. 89p.

HUNTER, R.H.; JOY, C.B.; KENNEDY, E.; GILBODY, S.M.; SONG, F. Risperidone versus typical antipsychotic medication for schizophrenia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, Oxford: Update Software, 2006.

IUNES, R., F. A concepção econômica de custos. In: PIOLA, S., F.; VIANNA, S., M. (Org.) *Economia da Saúde: Conceito e Contribuição para a Gestão da Saúde*. Brasília: Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA), 2002. 280 p.

JAYARAM, M.B.; HOSALLI, P. Risperidone versus olanzapine for schizophrenia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, Oxford: Update Software, 2006.

JORGE, M.H.P.M.; KOIZUMI, M.S. Gastos governamentais do SUS com internações hospitalares por causas externas: análise no Estado de São Paulo, 2000. *Revista Brasileira de Epidemiologia* v.7, p. 228-238, 2004.

JOY, C.B.; ADAMS, C.E.; LAWRIE, S.M. Haloperidol versus placebo for schizophrenia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, Oxford: Update Software, 2006.

KNAPP, M.; SIMON, J.; PERCUDANI, M.; ALMOND, S. A economia da esquizofrenia: Uma revisão. In: MAJ, M.; SARTORIUS, N. *Esquizofrenia*. 2. ed., Porto Alegre: Artmed, 2005. 393 p.

KISSLING, W.; KANE, J.M.; BARNES, T.R.E.; DENKER, S.J.; FLEISCHHACKER, W.W.; GOLDESTEIN, J.M.; JOHNSON, D.A.W.; MARDER, S.R.; MÜLLER-SPAHN, F.; TELEGER, J. et al. *Guideline for Neuroleptic Relapse Prevention in Schizophrenia*. Berlin: Springer, 1991. 163p.

KONGSAKON, R.; LEELAHANAJ, T.; PRICE, N.; BIRINYI-STRACHAN, L.; DAVEY, P. Cost analysis of the treatment of schizophrenia in Thailand: a simulation model comparing olanzapine, risperidone, quetiapine, ziprasidone and haloperidol. *Journal of the Medical Association of Thailand* v. 88, n.9, p.1267-1277, 2005.

LECOMTE P, DE HERT M, VAN DIJK M, NUIJTEN M, NUYTS G, PERSSON U. A 1-year cost-effectiveness model for the treatment of chronic schizophrenia with acute exacerbations in Belgium. *Value in Health* v.3,n.1, p.1-11, 2000.

LEHMAN, A.F.; LIEBERMAN, J.A.; DIXON, L.B.; MCGLASHAN, T.H.; MILLER, A.L.; PERKINS, D.O.; et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *The American journal of psychiatry* v.161(2 Suppl), p.1-56, 2004.

LEITÃO, R.J. *Utilização de recursos e custos diretos da esquizofrenia para o setor público do Estado de São Paulo*. Dissertação (mestrado) – Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo, 2000. 139p.

LEITÃO, R.J.; FERRAZ, M.B.; CHAVES, A.C.; MARI, J.J. Cost of schizophrenia: direct costs and use of resources in the State of São Paulo. *Revista de saúde pública* v.40, n.2, p.304-309, 2006.

LEUCHT, S.; BARNES, T. R.E.; KISSLING W.; ENGEL R. R.; CORRELL, C.; KANE, J. M. Relapse Prevention in Schizophrenia With New-Generation Antipsychotics: A Systematic Review and Exploratory Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *The American journal of psychiatry* v.160, p. 1209 - 1222, 2003.

LEVINSON, D.F.; UMAPATHY, C.; MUSTHAQ, M. Treatment of schizoaffective disorder and schizophrenia with mood symptoms. *The American journal of psychiatry* v.156, p. 1138–1148, 1999.

MARI, J.J.; LEITÃO, R.J. A epidemiologia da esquizofrenia. *Revista Brasileira de Psiquiatria* v. 22, p. 15-17, 2000.

MENEZES, P.R.; JOHNSON, S.; THORNICROFT, G.; MARSHALL, J; PROSSERD.; BEBBINGTON, P.; KUIPERS, E. Drug and alcohol among individuals with severe mental illness in south London. *British Journal of Psychiatry*, v.181, p. 227-232, 1996.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêutica – Medicamentos Excepcionais*. 1ª edição, Brasília, 2002.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Glossário temático: economia da saúde*. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2005.

MOTA, D.M.; FERNANDES, M.E.P.; COELHO, H.L.L. Farmacoeconomia: um Instrumento de Eficiência para a Política de Medicamentos do Brasil. *Acta Farmacêutica Bonaerense*, v. 22 (2), p. 177-186, 2003.

MUESER, K.T.; MCGURK, S.R. Schizophrenia. *Lancet* v.363, p. 63-70, 2004.

MURRAY, C.J.L.; LOPEZ, A. D. *The global burden of disease*. Londres: Harvard School of Public Health, , 1996.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). Perspectivas políticas sobre medicamentos de la OMS. *Promoción del Uso Racional de Medicamentos: componentes centrales*. Ginebra, 2002. 6p.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). Declaração de Caracas. *Conferência Regional para a Reestruturação da Atenção Psiquiátrica na América Latina. 14 de novembro de 1990. Caracas, 1990.*

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). *CID10 - Critérios diagnósticos para pesquisa*: 10ª Ed. Porto Alegre: Artmed; 1998.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE (OPAS). *Relatório sobre a saúde no mundo 2001: saúde mental: nova concepção, nova esperança*. Genebra; 2001. 206 p.

OSÓRIO, C.M.S.; ABREU, P.B.; GAMA, C.S.; LOBATO, M.I. Psicoses. In: DUNCAN, B.B.; SCHMIDT, M.I.; GIUGLIANI, E.R.J. *Medicina Ambulatorial. Conduas de Atenção Primária Baseadas em Evidências*. 3. ed., Porto Alegre: Artmed, 2004.

PALMER, C.S.; REVICKI, D.A.; GENTUSO, L.A.; HAMILTON, S.H.; BROWN, R.E. A cost-effectiveness clinical decision analysis model for schizophrenia. *The American journal of managed care*. v. 4, n.3, p. 345-355, 1998.

PALMER, C.S.; BRUNNER, E.; FLORES, L.G.; AGRAZ, F.P.; REVICKI, D.A. A cost-effectiveness clinical decision analysis model for treatment of schizophrenia. *Archives of Medical Research*. v. 33, p. 572-580, 2002

PELISOLI C. L.; MOREIRA, A.K. Caracterização epidemiológica dos usuários do Centro de Atenção Psicossocial Casa Aberta. *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul* v. 27, n. 3, p. 270-277, 2005.

PINTO-PRADES, J.L.; BADÍA-LLACH, X. Evaluación económica y política del medicamento. In: PUIG-JUNOY, J. *Análisis económico de la financiación pública de medicamentos*. Barcelona: Masson, 2002.

POLANCZYK, C.A.; WAINSTEIN, M.V.; RIBEIRO, J.P. Custo-efetividade do implante de stents recobertos com rapamicina em procedimentos percutâneos coronarianos no Brasil. In: PIOLA, S.F; JORGE, E.A. (Org.) *Economia da Saúde: 1º Prêmio Nacional – 2004: coletânea premiada*. Brasília: Ipea: DFID, 2005. 365 p.

PULL, C.B. Diagnóstico da esquizofrenia: Uma revisão. In: MAJ, M.; SARTORIUS, N. *Esquizofrenia*. 2. ed., Porto Alegre: Artmed, 2005. 393 p.

PRODUCTIVITY COMMISSION. International Pharmaceutical Price Differences. *Research Report*, Ausinfo: Canberra, 2001.

RATTO, L.R.C. *Transtornos mentais graves na comunidade: Um estudo em São Paulo*. Tese de doutorado. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005. 233 p.

REMINGTON, G.; BEZCHLIBNYK-BUTLER, K. Management of acute antipsychotic-induced extrapyramidal syndromes. *CNS Drugs* v.5, p. 21-35, 1996.

RICE, D.P.; MILLER, L.S. The economic burden of schizophrenia: conceptual and methodological issues, and cost estimates. In: MOSCARELLI, M.; RUPP, A.; SARTORIUS, N. *Handbook of mental health economics and policy: schizophrenia*. London: Wiley, 1996.

RIFKIN, A.; DODDI, S.; KARAGI, B. Dosage of haloperidol for schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, v. 48, p. 166-177, 1991.

ROSENHECK, R.; CRAMER, J.; XU, W.; GRABOWSKI, J.; DOUYON, R.; THOMAS, J.; HENDERSON, W.; CHARNEY, D. (Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Clozapine in Refractory Schizophrenia) Multiple outcome assessment in a study of the cost-effectiveness of clozapine in the treatment of refractory schizophrenia. *Health services research* v. 33, p.1237–1261, 1998.

ROSENHECK, R.; PERLICK, D.; BINGHAM, S.; COLLINS, J.; WARREN, S.; LESLIE, D.; GRABOWSKI, J.; DOUYON, R.; ALLAN, E. et al. (Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on the Cost-Effectiveness of Olanzapine): Effectiveness and Cost of olanzapine and haloperidol in the treatment of schizophrenia. A randomized Controlled trial. *JAMA* v. 290 2693 – 2702, 2003.

ROSENHECK, R. Effectiveness Versus Efficacy of Second-Generation Antipsychotics: Haloperidol Without Anticholinergics as a Comparator. *Psychiatric services* v.56, p. 85-92, 2005.

ROUILLON, F.; TOUMI, M.; DANSETTE, G.Y.; BENYAYA, J.; AUQUIER, P. Some aspects of the costs of schizophrenia. *Pharmacoeconomics*. v. 11, p. 578-594, 1997.

RXUSA. Informações gerais sobre preços de medicamentos. Disponível em: www.rxusa.com. Acesso em 30 nov. 2006.

SACRISTÁN, J.Á.; BADIA, X.; ROVIRA, J. *Farmacoeconomía: evaluación económica de medicamentos*. Madrid: Editores Médicos, 1995. 301p.

SÁNCHEZ, L.A. Farmacoeconomía Aplicada: Evaluación y Uso de Datos Farmacoeconómicos de la Literatura. *Revista Española de Economía de la Salud*, v. 1(1), p. 41-50, 2002.

SANTA CATARINA. Secretaria de Estado da Saúde - Diretoria de Vigilância Epidemiológica - Gerência de Atenção Básica - Divisão de Políticas de Saúde Mental, Plano Estadual de Saúde Mental 2005 – 2006. Florianópolis, 2005.

SANTA CATARINA. Secretaria de Estado da Saúde. *Tabela de procedimentos do Sistema de Informações Ambulatoriais do Sistema Único de Saúde SIA-SUS*. Disponível em: <http://www.saude.sc.gov.br> acesso em 22 out. 2006.

SANTA CATARINA. Secretaria de Estado da Saúde. *Tabela de procedimentos do Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde SIH-SUS*. Disponível em: <http://www.saude.sc.gov.br> acesso em: 22 out. 2006.

SILVA, L.K. Avaliação tecnológica e análise custo-efetividade em saúde: a incorporação de tecnologias e a produção de diretrizes clínicas para o SUS. *Ciência e saúde coletiva* v. 8, n. 2, p. 501-520, 2003.

SHINFUKU N. Mental health services in Asia: international perspective and challenge for the coming years. *Psychiatry and clinical neurosciences*. v. 52, p. 269-274, 1998.

TENÓRIO, F. A reforma psiquiátrica brasileira, da década de 80 aos dias atuais: história e conceitos. *História, Ciências e Saúde – Manguinhos* v.9, n.1, p.25-59, 2002.

THORNLEY B.; ADAMS, C.E.; AWARD, G. Clorpromazine versus placebo for schizophrenia (Cochrane Review). *Cochrane Library*. Oxford: Update Software, 1999.

TOLLEFSON, G.D.; BEASLEY, C.M.; TRAN, P.V.; STREET, J.S.; KRUEGER, J.A.; TAMURA, R.N.; GRAFFEO, K.A.; THIEME, M.E. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. *The American journal of psychiatry* v. 154, n.4, p.457-465, 1997.

TORRANCE, G.W. Measurement of health state utilities for economic appraisal. *Journal of health economics*. v. 5, p.1-30, 1986.

TRAN, P.V.; HAMILTON, S.H.; KUNTZ, A.J.; POTVIN, J.H.; ANDERSEN, S.W.; BEASLEY, C.; TOLLEFSON, G.D. Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *Journal of clinical psychopharmacology*. v.17, n.5, p. 407-418, 1997.

TRAN, P.V.; DELLVA, M.A.; TOLLEFSON, G.D.; WENTLEY, A.L.; BEASLEY, C.M. Oral olanzapine versus oral haloperidol in the maintenance treatment of schizophrenia and related psychoses. *The British journal of psychiatry* v. 172, p.499-505, 1998.

UGÁ, M. A. D.; Instrumentos de Avaliação Econômica dos Serviços de Saúde: Alcances e Limitações. In: PIOLA, S.F.; VIANNA, S.M. (Org.) *Economia da Saúde: Conceito e Contribuição para a Gestão da Saúde*. Brasília: Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA), 2002. 280 p.

VILLAR, F.A. Evaluación económica aplicada a los medicamentos: características y metodología. In: SACRISTÁN, J.Á.; BADIA, X.; ROVIRA, J. *Farmacoeconomía: evaluación económica de medicamentos*. Madrid: Editores Médicos, 1995. 301p.

WANNMACHER, L. Antipsicóticos Atípicos: Mais eficazes, mais seguros? *Uso Racional de medicamentos: temas selecionados*. v.1, nº12, Brasília, 2004. Disponível em: http://www.opas.org.br/medicamentos/docs/HSE_URM_APS_1104.pdf acesso em 04 Jul. 2006.

ZERDA, A. et al. *Sistemas de seguro de salud y acceso a medicamentos: estudios de casos de Argentina, Chile, Colombia, Costa Rica, Estados Unidos de América y Guatemala*. Washington: OPS, 2001.

Apêndices

1 Apêndice 1 – Questionário do perfil dos pacientes

QUESTIONARIO DO PERFIL DOS PACIENTES ATENDIDOS PELO CAPS.

Bloco 1

```
{Registro} do paciente: ####
{Dat}a da {aval}iacao: <dd/mm/yyyy>
{Sexo}: #
{Loc}al de {Nasc}imento: <A >
{Dat}a de {Nasc}imento: <dd/mm/yyyy>
{Est}ado {Civil}: #
{Ocupa}cao: <A >
Acompanhante {responsa}vel: #
{Dat}a da {Insc}ricao: <dd/mm/yyyy>
{Temp}o de acompanhamento no {CAPS}: ####
{Idad}e no dia da {insc}ricao: ##.##
{Idad}e no dia da {aval}iacao: ##.##
{Diag}nostico 1 _____
{Diag}nostico 2 <A>
{Loc}al de {resid}encia: <A >
{Usu}ario de {subs}tancia de {ab}uso: <A>
{Pri}meiro {trat}amento: <A>
{Trat}amento {ant}erior: <A >
```

Bloco 2

```
{Med}icacao {prin}cipal {1}:<A >
{D}ose {in}icial da medicacao {pri}ncipal {1}: ##.##
{Da}ta do {ini}cio da medicacao {pr}incipal {1}:<dd/mm/yyyy>
{1} {Tr}oca de {dos}e {1}:<dd/mm/yyyy>
{T}empo na {prim}eira {dose} {1}:####
{tro}ca de {dos}e {1}: <A>
{Res}posta ao {trat}amento: #
{Tr}oca {med}icacao: <A>
{Dat}a da {tro}ca:<dd/mm/yyyy>
{T}empo na {med}icacao:####.##
{N}ovo {med}icamento:<A >

{Med}icacao {prin}cipal {2}:<A >
{D}ose {in}icial da medicacao {pri}ncipal {2}: ##.##
{Da}ta do {ini}cio da medicacao {pr}incipal {2}:<dd/mm/yyyy>
{1} {Tr}oca de {dos}e {2}:<dd/mm/yyyy>
{T}empo na {prim}eira {dose} {2}:####
{tro}ca de {dos}e {2}:<A>

{Med}icacao {sec}undaria {1}: <A >
{D}ose da {med}icacao {sec}undaria {1}: ##.##
{D}ata {ini}cio da medicacao {sec}undaria {1}:<dd/mm/yyyy>
{D}ata da {ret}irada da medicacao {sec}undaria {1}:<dd/mm/yyyy>
{T}empo na {dos}e da medicacao {sec}undaria {1}: ####
{Tro}ca na {dos}e da medicacao {sec}undaria {1}: <A>

{Med}icacao {sec}undaria {2}: <A >
```

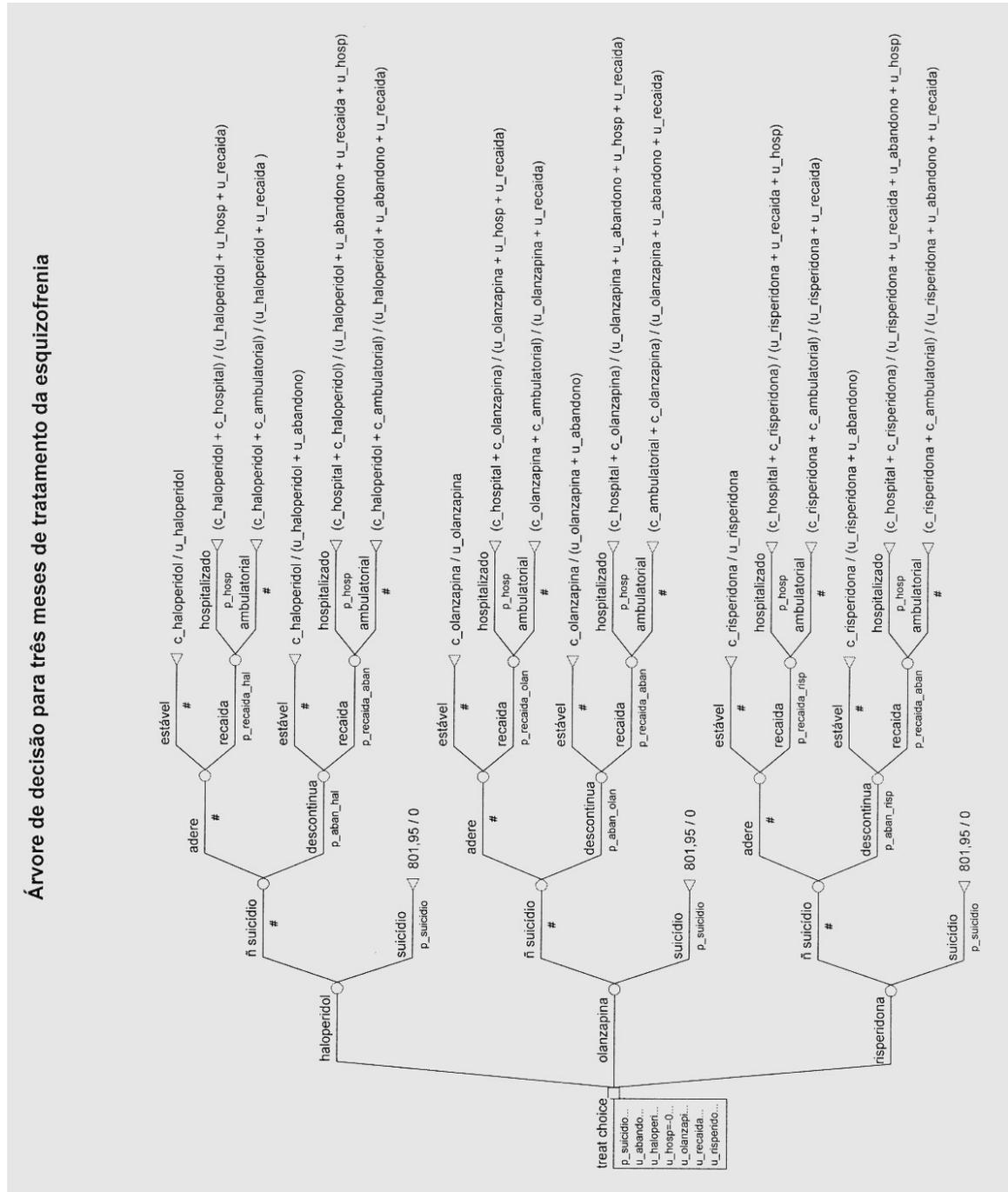
{D}ose da {med}icacao {sec}undaria {2}: ###.#
 {D}ata {in}icio da medicacao {sec}undaria {2}:<dd/mm/yyyy>
 {D}ata da {ret}irada da medicacao {sec}undaria {2}:<dd/mm/yyyy>
 {T}empo na {dos}e da medicacao {sec}undaria {2}: ####
 {Tro}ca na {dos}e da medicacao {sec}undaria {2}: <A>

{Med}icacao {sec}undaria {3}: <A >
 {D}ose da {med}icacao {sec}undaria {3}: ###.#
 {D}ata {in}icio da medicacao {sec}undaria {3}:<dd/mm/yyyy>
 {D}ata da {ret}irada da medicacao {sec}undaria {3}:<dd/mm/yyyy>
 {T}empo na {dos}e da medicacao {sec}undaria {3}: ####
 {Tro}ca na {dos}e da medicacao {sec}undaria {3}: <A>

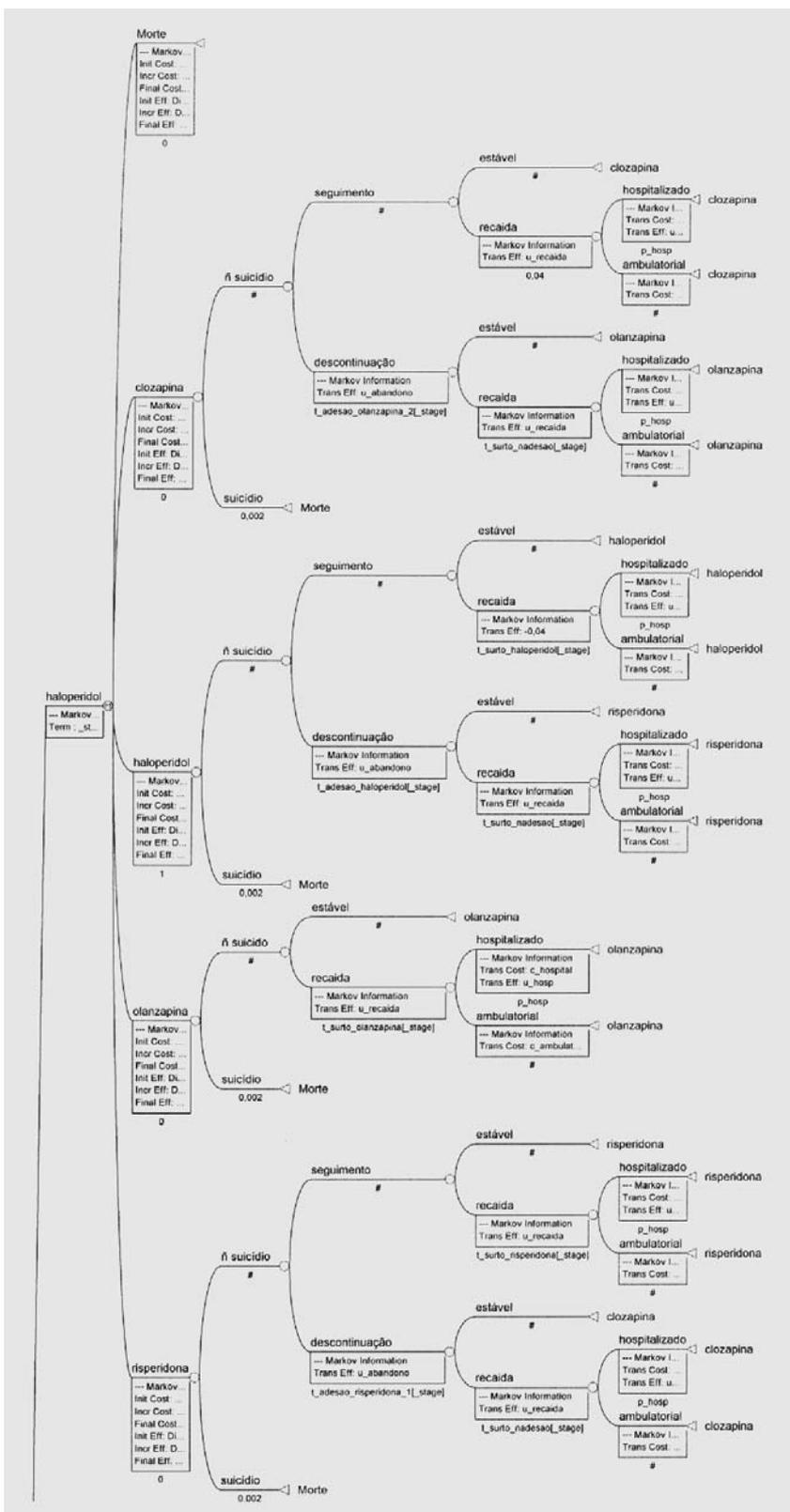
{Med}icacao {sec}undaria {4}: <A >
 {D}ose da {med}icacao {sec}undaria {4}: ###.#
 {D}ata {in}icio da medicacao {sec}undaria {4}:<dd/mm/yyyy>
 {D}ata da {ret}irada da medicacao {sec}undaria {4}:<dd/mm/yyyy>
 {T}empo na {dos}e da medicacao {sec}undaria {4}: ####
 {Tro}ca na {dos}e da medicacao {sec}undaria {4}: <A>

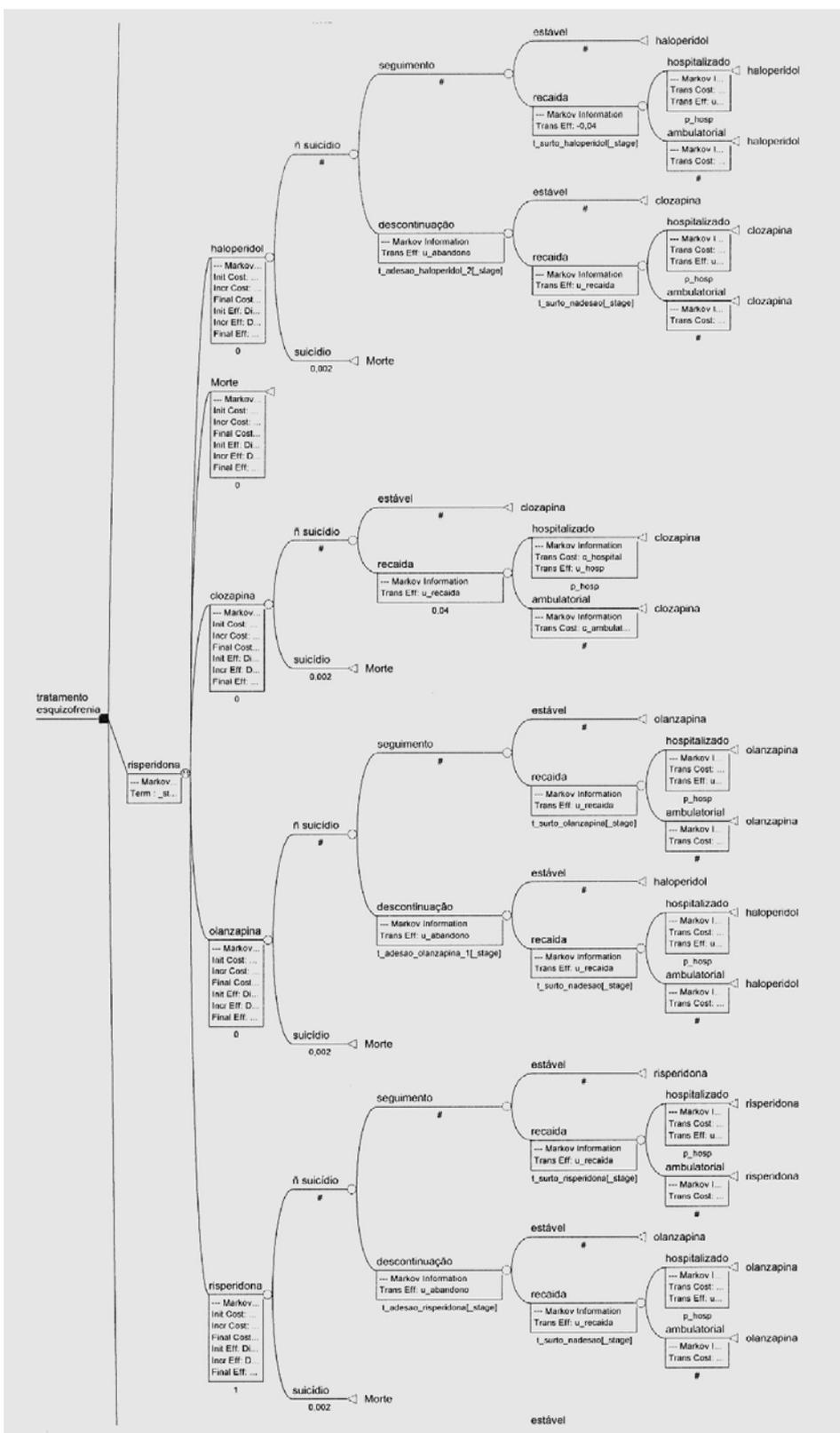
{Num}ero de {int}ernacoes hospitalares desde a inscricao: ###
 {Tot}al de {dias} internados: ###
 Período medio de {dias} por {int}ernacao: ###.##
 {M}edia anual de {int}ernacoes hospitalares: ##.####
 {N}umero de visitas ao {med}ico no {tot}al: ###
 {M}edia {m}ensal de {at}endimento {med}ico: ###.##
 {Uti}lizou servico de {psi}cologo: <A>
 {Uti}lizou servico de atendimento {gr}upo: <A>
 {Uti}lizou servico de {t}erapeuta {o}cupacional: <A>
 {N}umero de {f}altas a {cons}ultas agendadas: ###
 {M}edia de {f}altas {a}nual a {cons}ultas agendadas: ##.####

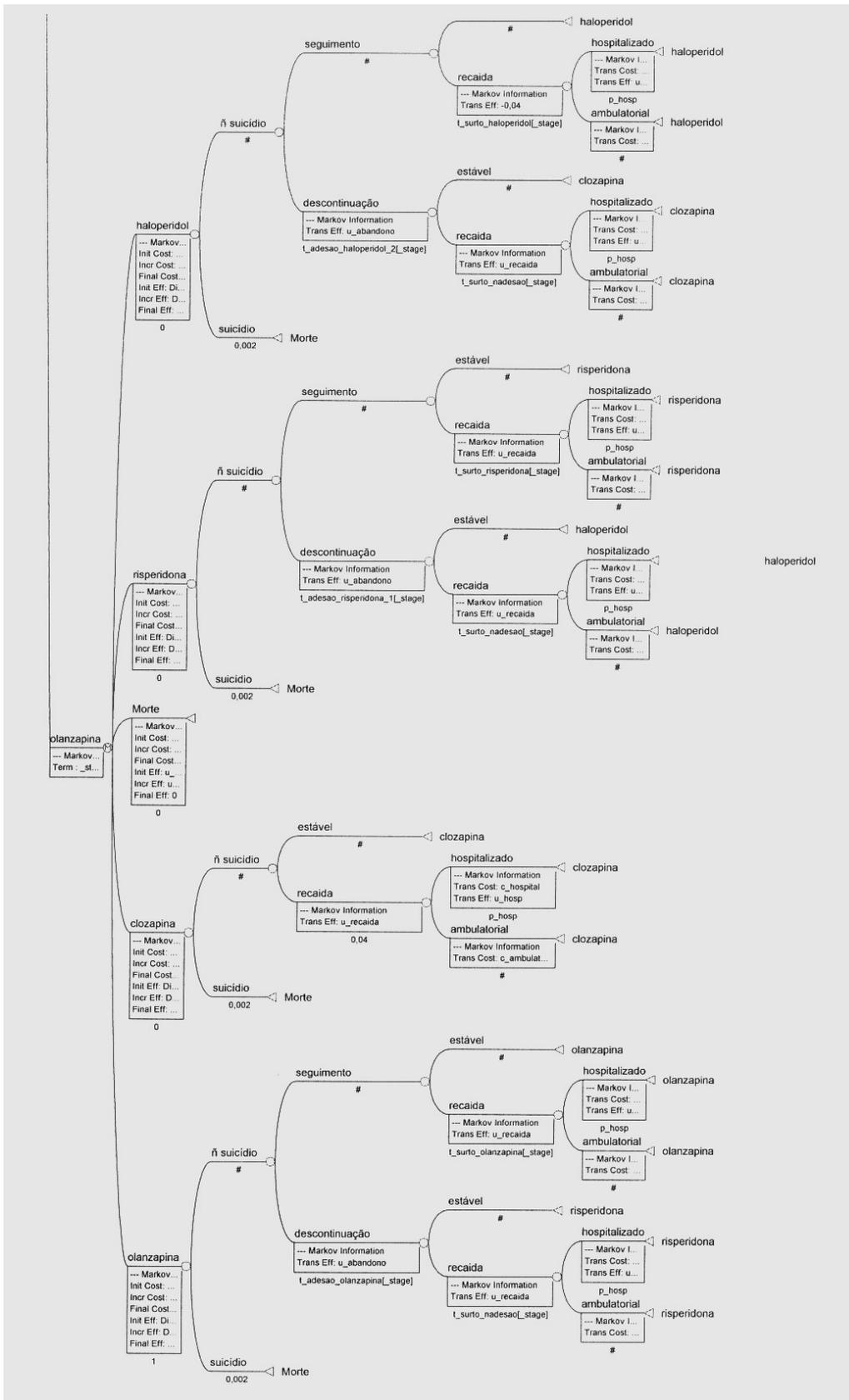
2 Apêndice 2 – Modelo de árvore de decisão



3 Apêndice 3 - Modelo de Markov







Anexos

1 Anexo 1 - Parecer do comitê de ética



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA - UFSC
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS -CEPSH
PARECER CONSUBSTANCIADO - PROJETO N° 270/05

I – Identificação:

- **Título do Projeto:** Estudo farmacoeconômico dos tratamentos farmacológicos da esquizofrenia em pacientes atendidos pelo ambulatório de psiquiatria no CAPS Florianópolis.

- **Pesquisador Responsável:** Mareni Rocha Farias
 - **Pesquisador Principal:** Leandro Mendonça Lidner

- **Data Coleta dados:** 01/12/2005 a 31/05/2006

- **Local onde a pesquisa será conduzida:** ambulatório de psiquiatria do CAPS II Florianópolis

II - Objetivos:

Geral: desenvolver um estudo de custo-efetividade dos diferentes tratamentos farmacológicos empregados no tratamento da esquizofrenia em pacientes atendidos no ambulatório de psiquiatria do CAPS.

Específicos:

- descrição do serviço realizado no CAPS e do perfil dos pacientes atendidos;
- revisão bibliográfica do tratamento farmacológico da esquizofrenia;
- identificar fatores relacionados aos medicamentos que possam influenciar na efetividade do tratamento;
- quantificar a resposta dos tratamentos empregados;
- avaliar desde a percepção do paciente a qualidade de vida oferecida pelo tratamento;
- calcular a relação do custo-efetividade destes tratamentos.

III - Sumário do Projeto – Trata-se de um projeto de dissertação apresentado ao Programa de Pós-graduação em Farmácia da UFSC, pelo mestrando Leandro Mendonça Lidner.

a) **Descrição e caracterização da amostra:** o projeto prevê uma amostra constituída por 60 pacientes portadores de esquizofrenia (CID 10 F 20) em uso de medicação antipsicótica atendidos no ambulatório de psiquiatria do CAPS II Florianópolis. b) **Adequação da metodologia e das condições:** na 1ª etapa o pesquisador vai avaliar o serviço oferecido no CAPS, dimensionando profissionais e pacientes envolvidos, após será feita uma estimativa dos pacientes portadores de esquizofrenia atendidos e um perfil destes, com um levantamento junto aos médicos responsáveis e nos prontuários dos pacientes. Será feita a descrição dos tratamentos empregados e uma análise de seus custos, bem como a efetividade dos mesmos (através da análise dos prontuários). Para a avaliação do custo-utilidade será aplicado nos pacientes o questionário WHOQOL, que permite a avaliação da qualidade de vida com os tratamentos. Os pesquisadores informam que os médicos que atendem os pacientes deverão avaliar sua capacidade para assinar o consentimento e realizar a entrevista, sendo tal entrevista realizada pelo mestrando conforme roteiro previamente estabelecido, de acordo com o instrumento proposto (há indicação do site onde está disponível a versão do questionário já validado em português). No mesmo resumo é informado que quando o paciente não apresentar condições de assinar o consentimento será solicitado a um familiar ou responsável que o assine.

IV - Comentários

O protocolo da pesquisa contém os documentos necessários para sua análise e exigidos pela legislação. A folha de rosto foi apresentada com a assinatura da pesquisadora responsável e do diretor do CCS/UFSC, já a declaração da instituição vem assinada pelo gerente do posto de assistência médica – GEPAM; da secretaria de Saúde do Estado de Santa Catarina. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) apresentado é dirigido ao paciente e está devidamente

elaborado. No entanto, o projeto prevê que familiares ou responsáveis assinem o TCLE e não foi apresentada uma versão do consentimento para este caso. O projeto completo prevê a aplicação de um questionário, enquanto sua versão resumida informa que o mestrando fará uso de entrevistas para coleta de dados. No caso de pacientes avaliados pelos médicos como não capacitados para autorizar a pesquisa, não fica claro quem responderá o questionário e/ou entrevista, se os próprios pacientes ou os responsáveis. Os pesquisadores estimam que os procedimentos utilizados não trarão riscos adicionais aos pacientes, já os resultados poderão trazer benefícios relacionados às políticas de tratamento da esquizofrenia, bem como prevenir o uso de práticas ineficientes no âmbito do SUS. Os custos do projeto serão arcados pelos pesquisadores, que apresentam currículos compatíveis com o projeto proposto.

V – Parecer CEP:

- aprovado
 aprovado ad- referendum
 reprovado
 com pendência (detalhes pendência)*
 retirado
 aprovado e encaminhado ao CONEP

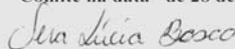
Pendências

- Trazer nova versão da folha de rosto com a assinatura do responsável pela instituição onde será realizada a pesquisa – CAPS II - Florianópolis.
- Esclarecer os procedimentos para coleta de dados junto aos pacientes, se responderão diretamente o questionário proposto ou serão entrevistados pelo pesquisador.
- Informar como serão os procedimentos de pesquisa no caso de pacientes incapacitados. Estes pacientes irão participar do estudo? Os familiares ou responsáveis que aceitarem poderão responder ao questionário? O instrumento proposto prevê este tipo de uso?
- No caso de procedimentos de coleta de dados junto a responsáveis ou familiares os pesquisadores deverão elaborar novo TCLE dirigido a estes.

PARECER FINAL: Aprovado

Após ciência do parecer emitido pelo CEPESH, os pesquisadores juntaram ao protocolo 270/05 um documento com todos os esclarecimentos solicitados e acrescentaram ao protocolo uma nova folha de rosto com a assinatura do responsável pela instituição onde será realizada a pesquisa e um novo TCLE, dirigido aos responsáveis de pacientes (para autorização de consulta aos prontuários no caso de pacientes incapacitados), bem como uma cópia do instrumento de coleta de dados. Após a análise dos documentos encaminhados sou de parecer favorável à aprovação do presente projeto de pesquisa.

Informamos que o parecer dos relatores foi aprovado por unanimidade, em reunião deste Comitê na data de 28 de novembro de 2005.


 Vera Lúcia Bosco
 Coordenadora do CEP

Fonte: CONEP/ANVS - Resoluções 196/96 e 251/97 do CNS.

2 Anexo 2 – Fluxograma de tratamento da esquizofrenia definido pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (MS, 2002).

