

Uso de antipsicóticos atípicos no tratamento da esquizofrenia no Sistema Único de Saúde do Brasil: estudo de coorte, 2008-2017

Use of atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia in the Brazilian National Health System: a cohort study, 2008-2017

Uso de antipsicóticos atípicos en el tratamiento de la esquizofrenia en el Sistema Único de Salud de Brasil: estudio de 2008 a 2017

Izabela Fulone¹, Marcus Tolentino Silva¹, Luciane Cruz Lopes¹

¹Universidade de Sorocaba, Departamento de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Sorocaba, SP, Brasil

RESUMO

Objetivo: investigar características sociodemográficas e clínicas de usuários de antipsicóticos atípicos assistidos pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), para tratamento da esquizofrenia no Brasil, de 2008 a 2017. **Métodos:** estudo de coorte retrospectivo utilizando registros das autorizações de procedimentos de alta complexidade do Sistema de Informações Ambulatoriais do Sistema Único de Saúde, de todos os estados brasileiros. **Resultados:** dos 759.654 usuários, 50,5% eram do sexo feminino, da região Sudeste (60,2%), diagnosticados com esquizofrenia paranoide (77,6%); observou-se maior prevalência de uso da risperidona (63,3%) entre crianças/adolescentes; de olanzapina (34,0%), em adultos; e quetiapina (47,4%), nos idosos; cerca de 40% das crianças/adolescentes estavam sob uso *off-label* de antipsicóticos segundo a idade; a adesão ao CEAF foi alta (82%), e o abandono em seis meses foi de 24%. **Conclusão:** os achados ampliam o conhecimento sobre perfil sociodemográfico e clínico dos usuários e destacam a prática do uso *off-label*. **Palavras-chave:** Antipsicóticos; Sistema Único de Saúde; Esquizofrenia; Brasil; Uso *Off-Label*; Estudos de Coortes.

INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é um transtorno mental grave, crônico, debilitante, que atinge cerca de 0,7% da população mundial.¹ Embora sua prevalência seja relativamente baixa, o agravo vem apresentando tendência crescente, principalmente nos países de baixa e média renda.² No Brasil, a prevalência de psicoses em geral é de 0,3 a 2,4%; e de esquizofrenia, próxima a 1% da população.^{3,4}

O início dos sintomas da esquizofrenia ocorre em adultos jovens, geralmente antes dos 25 anos nos homens e antes dos 35 anos nas mulheres.¹ O aparecimento da esquizofrenia de início precoce (antes dos 18 anos) e de início tardio (após os 40 anos) não é muito frequente, o diagnóstico é mais complexo, e as evidências sobre efetividade e segurança do tratamento, limitadas.^{5,6}

Os antipsicóticos representam o pilar para o tratamento da esquizofrenia e outros transtornos psicóticos e, desde quando foram introduzidos no mercado, nos anos 1990, têm revolucionado o tratamento da esquizofrenia, especialmente em casos de refratariedade.⁷ Uma revisão sistemática, que incluiu 25 ensaios clínicos, a maior parte deles conduzido nos Estados Unidos, mostrou que não há diferenças de efetividade entre os antipsicóticos atípicos, exceto a clozapina.⁸ As diferenças residem no perfil de efeitos adversos, cuja principal vantagem, em relação aos antipsicóticos convencionais, é a maior tolerabilidade e menor risco de efeitos extrapiramidais.⁷ No entanto, esses fármacos apresentam maior risco de síndromes metabólicas, e maior custo.⁹

O Sistema Único de Saúde (SUS) fornece antipsicóticos convencionais (clorpromazina e haloperidol) e atípicos (clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona e ziprasidona) para tratamento da esquizofrenia e transtorno esquizoafetivo.^{10,11} Os antipsicóticos atípicos são considerados medicamentos de alto custo, pertencem ao programa de assistência farmacêutica denominado Componente Especializado

Contribuições do estudo	
Principais resultados	O padrão de utilização de antipsicóticos atípicos para tratamento de esquizofrenia pelo SUS diferiu de acordo com a faixa etária. Parcela considerável de crianças e adolescentes estavam expostos ao uso <i>off-label</i> .
Implicações para os serviços	As frequências de uso <i>off-label</i> , de adesão e de abandono do programa de assistência farmacêutica trazem informações úteis para o planejamento e gerenciamento, ademais de possíveis melhorias nos cuidados desses usuários.
Perspectivas	Os achados reforçam a importância de melhorar o cuidado prestado aos usuários de antipsicóticos atípicos, especialmente àqueles nos extremos etários. Novos estudos sobre o uso <i>off-label</i> e as causas para o abandono ao programa são necessários.

da Assistência Farmacêutica (CEAF), e são dispensados somente após análise da solicitação e cumprimento dos requisitos apresentados no protocolo clínico brasileiro específico.¹²

Nos últimos anos, observou-se um aumento exponencial no uso de antipsicóticos atípicos em diversas partes do mundo (Estados Unidos, Europa, Alemanha, Taiwan), na população geral e em grupos mais vulneráveis, como crianças e idosos.^{13,14} As principais preocupações nesse sentido incluem o amplo uso *off-label* (uso não licenciado, em desacordo com as informações contidas na bula quanto a indicação, dose, idade ou forma de administração)¹⁵ e a exposição dos grupos mais vulneráveis a potenciais efeitos adversos, provocados por esses medicamentos.

Os custos com os antipsicóticos atípicos são altos e corresponderam à maior parte dos

gastos relacionados ao tratamento da esquizofrenia pelo SUS.¹⁶ No período de 2000 a 2010, a olanzapina foi responsável por cerca de 63% do total de gastos com antipsicóticos atípicos, e os usuários de clozapina tiveram a maior média de gasto com acompanhamento psiquiátrico ambulatorial e hospitalização psiquiátrica.¹⁶

Considerando-se o significativo consumo de antipsicóticos atípicos no mundo, a exposição aos riscos associados com sua utilização^{13,14} e o alto custo que isso representa, particularmente para o sistema de saúde brasileiro,¹⁶ mostra-se tão oportuno quanto justificável conhecer o perfil de utilização desses medicamentos no cenário da vida real brasileira.

O objetivo deste estudo foi investigar as características sociodemográficas e clínicas de usuários de antipsicóticos atípicos assistidos pelo CEAF, para tratamento da esquizofrenia.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de coorte retrospectiva, com base nos dados do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS). Utilizaram-se, como fonte de informação, os registros relacionados às autorizações de procedimentos de alta complexidade (APACs) nas Unidades da Federação, armazenados na base de dados do programa de acesso a medicamentos pertencentes ao CEAF do SIA/SUS.¹²

Os dados foram obtidos diretamente do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (Datasus), pelo endereço eletrônico <www.datasus.gov>, no mês de abril de 2018.

Esse banco de dados administrativos disponibiliza informações sobre o fornecimento de medicamentos pertencentes ao CEAF, antigamente chamados de medicamentos de alto custo, em nível ambulatorial, para o tratamento de determinadas doenças, de acordo com o documento dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).¹²

O acesso a esses medicamentos ocorre a partir do preenchimento de um laudo de solicitação de medicamentos (LME) pelo médico

prescritor. Em seguida, é analisado e verificado se o LME cumpre com os requisitos presentes no PCDT. Se deferido, o LME é autorizado; daí, origina-se uma APAC, neste caso relacionada ao fornecimento dos medicamentos, com cadastramento do usuário no banco de dados nacional para fins gerenciais e de cobrança.¹² Esse processo garante o fornecimento de medicamentos para até três meses (90 dias). Após a entrada no banco de dados, se houver necessidade de continuar o tratamento, todo o processo se repete, um novo registro da APAC é gerado e inserido na base.

O CEAF fornece os seguintes antipsicóticos atípicos, via oral, para tratamento da esquizofrenia e do transtorno esquizoafetivo: clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina e ziprasidona.^{10,11} Para o tratamento da esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo, o PCDT recomenda a utilização desses antipsicóticos atípicos em monoterapia, sem ordem de preferência, exceto para a clozapina. A escolha deve ser feita de acordo com o perfil de segurança e tolerabilidade do usuário. Em caso de falha terapêutica (definida como: o uso de qualquer desses fármacos por pelo menos seis semanas, nas doses adequadas, sem melhora de pelo menos 30% na escala de Avaliação Psiquiátrica Breve) ou em caso de intolerância por efeitos adversos, uma segunda tentativa deverá ser feita, com outro antipsicótico. A clozapina é reservada para casos de refratariedade a pelo menos dois outros antipsicóticos utilizados por pelo menos seis semanas, nas doses adequadas, e se não houver melhora de pelo menos 30% na escala de Avaliação Psiquiátrica Breve, ou caso haja alto risco de suicídio ou discinesia tardia de repercussão significativa.^{10,11} O PCDT não traz especificações para o tratamento em crianças, adolescentes e idosos.

Foram incluídos todos os usuários de antipsicóticos atípicos com diagnóstico de esquizofrenia e transtorno esquizoafetivo, admitidos pelo menos uma vez no programa de acesso aos medicamentos pertencentes ao CEAF, no período de 1º de janeiro de 2008 a 31 de dezem-

bro de 2017. Nenhum dos usuários identificados nesse período foi excluído.

A data do início do estudo, 2008, é justificada pelo fato de os dados secundários individualizados estarem disponíveis publicamente (acesso irrestrito) nessa base de dados somente a partir daquele ano. Pode ser que os usuários tenham apresentado mais registros a partir de 2018; entretanto, o período selecionado por estes pesquisadores foi o de 2008 a 2017 e, portanto, os registros de 2018 ou posteriores não foram incluídos na base do estudo.

Os dados de todos os usuários identificados e analisados provieram dos registros da APAC contidos no SIA/SUS. Esses registros foram comparados pelo número do Cartão Nacional de Saúde (CNS), por pareamento determinístico, visando identificar possíveis múltiplos registros de um mesmo usuário. A primeira data de dispensação de antipsicótico atípico identificada no SIA/SUS foi considerada como a data de entrada no estudo. Não houve exclusão de qualquer usuário identificado no banco de dados. Ressalta-se que o SIA/SUS disponibiliza os dados criptografados, e com esses dados foi feito o pareamento determinístico considerando-se, também, sexo, idade e localidade da autorização da APAC.

Foram consideradas as seguintes categorias de variáveis:

a) Demográficas

- sexo (feminino; masculino);
- faixa etária (em anos completos: até 10; 11 a 18; 19 a 29; 30 a 39; 40 a 49; 50 a 59; 60 a 69; 70 a 79; 80 a 89; 90 a 99);
- média de idade;
- raça/cor da pele, autorreferida (branca; preta; parda; amarela; indígena; não identificada);
- região nacional de residência (Sul; Sudeste; Centro-Oeste; Norte; Nordeste); e
- ano de entrada no programa CEAF, qual seja, (i) a data em que o indivíduo recebeu o primeiro antipsicótico atípico pelo programa ou (ii) a data da primeira dispensação,

no período compreendido de janeiro de 2008 a dezembro de 2017).

b) Clínicas

- diagnóstico principal, segundo a Décima Revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10), especificamente seus itens referentes à esquizofrenia, F20.0 a F20.8 e F25.0 a F25.2;
- média de tempo de tratamento (número de meses com registro no SIA/SUS), antipsicótico atípico utilizado na entrada no programa CEAF (clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina e ziprasidona) e pelo menos uma troca de antipsicótico atípico (sim; não).

d) Uso *off-label*

A classificação do uso *off-label*¹⁵ dos antipsicóticos atípicos, segundo indicação de uso e idade, foi feita mediante consulta às informações registradas nas bulas aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), disponíveis na base de dados do Bulário Eletrônico.¹⁷ De acordo com a Anvisa, os antipsicóticos atípicos são aprovados para tratamento da esquizofrenia a partir das seguintes idades: clozapina (> 18 anos), olanzapina (> 13 anos), risperidona (> 13 anos), quetiapina (> 13 anos) e ziprasidona (> 18 anos).¹⁵

e) Adesão ao programa de assistência farmacêutica – CEAF

A adesão ao programa é medida pela proporção de tempo no qual o usuário está em posse do medicamento, sobre a duração total do tempo estudado. Ela foi calculada pelo número total de dias cobertos pela prescrição durante o estudo (ou data final de apresentação da última APAC, subtraído pela data inicial da primeira APAC), dividido pelo tempo estudado (data do período final do estudo, dezembro de 2017, subtraída pela data inicial da primeira APAC) e multiplicado por 100. Essa proporção de tempo foi assim categorizada: aderente, $\geq 80\%$; parcialmente aderente, 50-79%; não aderente, $< 50\%$. Tal

medida de adesão resultou de uma adaptação, baseada na metodologia desenvolvida por outra pesquisadora.^{18,19}

f) Abandono do programa de assistência farmacêutica – CEAF

Trata-se da proporção de usuários que saem do programa antes de seis meses de acompanhamento. Avaliou-se se a data do último reabastecimento ocorreu antes de se completarem seis meses de acompanhamento ou se o caso apresentou apenas uma entrada na base da APAC. Tal medida de abandono do programa é uma adaptação de metodologia desenvolvida por outra pesquisadora.^{18,19}

As características demográficas e clínicas foram distribuídas por três grupos etários: crianças e adolescentes (até 18 anos); adultos (19 a 59 anos); e idosos (≥ 60 anos). As variáveis contínuas foram expressas por média e desvio-padrão, e as variáveis categóricas como porcentagem, para estatística descritiva. Todos os dados foram analisados utilizando-se o aplicativo Stata em sua versão 14.2.

Os dados utilizados nesta pesquisa provieram do Datasus, banco de domínio público, que não dispõe de informações específicas que possam identificar os usuários, razão porque não coube submissão e apreciação por Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos.

RESULTADOS

No total, foram identificados 759.654 usuários de antipsicóticos atípicos, diagnosticados com esquizofrenia (F20.0 a F20.8) ou transtorno esquizoafetivo (F25.0 a F25.2), com pelo menos uma entrada no banco de dados SIA/SUS. A maioria desses usuários eram adultos (19 a 59 anos: $n = 522.071$, 68,7%), seguidos de idosos (≥ 60 anos: $n = 168.999$, 22,2%) e crianças/adolescentes (até 18 anos: $n = 68.584$, 9,1%).

No geral, 50,5% eram do sexo feminino, adultas, com média de idade de 44 anos ($\pm 0,1$), residentes na região Sudeste do país. A maior proporção de crianças/adolescentes ($n = 47.042$, 68,6%) e adultos ($n = 266.168$, 50,9%) era do sexo

masculino, enquanto a maioria dos idosos era do sexo feminino ($n = 106.583$, 63,1%) (Tabela 1).

O diagnóstico mais frequente, independentemente da faixa etária, foi a esquizofrenia paranoide (F20.0; $n = 589.718$, 77,6%), seguida de outras esquizofrenias (F20.8; $n = 83.530$, 11,0%). O tempo médio de tratamento foi de 32 meses ($\pm 0,4$), a variar entre 24,7 ($\pm 0,1$) meses para idosos, 28,8 ($\pm 0,1$) meses para crianças/adolescentes e 34,9 ($\pm 0,1$) meses para adultos. O antipsicótico atípico mais prescrito, ao longo dos dez anos avaliados, foi a risperidona ($n = 251.352$, 33,1%), seguida da olanzapina ($n = 224.861$, 29,6%), quetiapina ($n = 210.412$, 27,7%), ziprasidona ($n = 38.543$, 5,1%) e clozapina ($n = 34.486$, 4,5%). A se considerar apenas crianças/adolescentes, a risperidona se destaca com 63,3%. A olanzapina foi o antipsicótico mais prescrito aos adultos ($n = 177.787$, 34,1%), seguido da risperidona ($n = 158.415$, 30,3%). Entre os idosos, houve predomínio do uso de quetiapina ($n = 80.139$, 47,4%), seguida de risperidona ($n = 49.512$, 29,3%). Aproximadamente 13,5% ($n = 9.242$) das crianças/adolescentes, 14,6% ($n = 76.210$) dos adultos e 8,6% ($n = 14.632$) dos idosos fizeram pelo menos uma troca de antipsicótico atípico, durante o tratamento (Tabela 2).

No geral, 30.755 (44,8%) das crianças e adolescentes estavam sob uso *off-label*. Entre usuários com idade abaixo dos 13 anos, destacou-se o uso *off-label* de risperidona (53,6%), olanzapina (18,9%) e quetiapina (25,3%). Já entre os menores de 18 anos, predominou sobremaneira o uso *off-label* de ziprasidona (82,7%) e clozapina (72,9%) (Figura 1).

Dos usuários identificados neste estudo, 24,8% abandonaram o programa nos primeiros seis meses e 8,2% apresentaram uma única entrada no banco de dados, ou seja, retiraram o antipsicótico atípico uma única vez. A frequência de adesão ao programa de assistência farmacêutica ou ao reabastecimento de antipsicótico atípico durante o estudo foi alta: 81,9% dos usuários eram aderentes ao programa CEAF e permaneceram no banco de dados por mais de 80% do período estudado (Tabela 3).

Tabela 1 – Características demográficas dos usuários que receberam antipsicóticos atípicos via Sistema Único de Saúde, sua região nacional de residência e ano de entrada na base de dados, Brasil, 2008-2017

Variáveis	Crianças e adolescentes (até 18 anos)	Adultos (19 a 59 anos)	Idosos (60 anos ou mais)	Total
	N = 68.584 (%)	N = 522.071 (%)	N = 168.999 (%)	N = 759.654 (%)
Sexo				
Feminino	21.542 (31,4)	255.903 (49,1)	106.583 (63,1)	384.028 (50,5)
Masculino	47.042 (68,6)	266.168 (50,9)	62.416 (36,9)	375.626 (49,5)
Faixa etária (anos completos)				
≤ 10	16.344 (23,8)			16.344 (2,2)
11-18	52.240 (76,2)			52.240 (6,9)
19-29		133.714 (25,6)		133.714 (17,6)
30-39		146.518 (28,1)		146.518 (19,3)
40-49		137.630 (26,4)		137.630 (18,2)
50-59		104.209 (19,9)		104.209 (13,7)
60-69			60.524 (35,8)	60.524 (7,9)
70-79			54.794 (32,4)	54.794 (7,2)
80-89			45.138 (26,7)	45.138 (5,9)
90-99			8.543 (5,1)	8.543 (1,1)
Raça/cor da pele (autorreferida)				
Branca	8.241 (12,0)	55.274 (10,6)	24.641 (14,6)	88.156 (11,1)
Preta	773 (1,1)	5.809 (1,1)	1.430 (0,8)	8.012 (1,0)
Parda	5.620 (8,2)	34.782 (6,6)	8.612(5,1)	49.014 (6,2)
Amarela	1.536 (2,2)	12.045 (2,3)	2.783 (1,6)	16.364 (2,1)
Indígena	33 (0,1)	93 (0,1)	20 (0,1)	146 (0,1)
Sem informação	52.381 (76,4)	414.068 (79,3)	131.513 (77,8)	633.962 (79,5)
Região nacional de residência				
Norte	1.855 (2,7)	14.313 (2,7)	2.067 (1,2)	18.235 (2,4)
Nordeste	14.312 (20,8)	104.933 (20,1)	23.416 (13,9)	142.661 (18,8)
Sudeste	39.681 (57,9)	296.424 (56,8)	121.524 (71,9)	457.629 (60,3)
Sul	8.829(12,9)	66.253 (12,7)	13.133 (7,7)	88.215 (11,6)
Centro-Oeste	3.907 (5,7)	40.148 (7,7)	8.859 (5,3)	52.914 (6,9)
Ano de entrada no programa de assistência farmacêutica – CEAF^a				
2008	12.168 (17,7)	118.427 (22,7)	24.640 (14,6)	155.235 (20,4)
2009	6.116 (8,9)	46.750 (8,9)	13.191 (7,8)	66.057 (8,7)
2010	6.321 (9,2)	43.510 (8,3)	16.141 (9,6)	65.972 (8,7)
2011	6.545 (9,5)	44.545 (8,5)	15.087 (8,9)	66.177 (8,7)
2012	5.798 (8,5)	37.571 (7,2)	12.960 (7,7)	56.329 (7,4)
2013	5.864 (8,6)	41.059 (7,9)	14.600 (8,6)	61.523 (8,1)
2014	6.169 (9,0)	41.162 (7,9)	16.056 (9,5)	63.387 (8,4)
2015	6.991 (10,2)	53.317 (10,2)	19.589 (11,6)	79.897 (10,5)
2016	6.717 (9,8)	53.678 (10,3)	19.499 (11,5)	79.894 (10,5)
2017	5.895 (8,6)	42.052 (8,1)	17.236 (10,2)	65.183 (8,6)

a) CEAF: Componente Especializado da Assistência Farmacêutica/Departamento de Assistência Farmacêutica, Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos, Ministério da Saúde.

Tabela 2 – Características clínicas dos usuários que receberam antipsicóticos atípicos, via Sistema Único de Saúde, Brasil, 2008-2017

Variáveis	Crianças e adolescentes (até 18 anos)	Adultos (19 a 59 anos)	Idosos (60 anos ou mais)	Total
	N = 68.584 (%)	N = 522.071 (%)	N = 168.999 (%)	N = 759.654 (%)
Diagnóstico principal				
Esquizofrenia paranoide	49.847 (72,7)	413.848 (79,3)	126.023 (74,6)	589.718 (77,6)
Esquizofrenia hebefrênica	3.462 (5,1)	15.081 (2,9)	3.372 (2,0)	21.915 (2,9)
Esquizofrenia catatônica	306 (0,4)	2.346 (0,4)	674 (0,4)	3.326 (0,4)
Esquizofrenia indiferenciada	2.021 (2,9)	12.961 (2,5)	4.093 (2,4)	19.075 (2,5)
Depressão pós-esquizofrênica	203 (0,3)	2.667 (0,5)	1.198 (0,7)	4.068 (0,5)
Esquizofrenia residual	858 (1,3)	16.071 (3,1)	5.794 (3,4)	22.723 (3,0)
Esquizofrenia simples	944 (1,4)	5.304 (1,0)	2.021 (1,2)	269 (1,1)
Outras esquizofrenias	10,499 (15,3)	48.758 (9,4)	24.273 (14,4)	83.530 (11,0)
Transtorno esquizoafetivo maníaco	202 (0,3)	1.788 (0,3)	629 (0,4)	2.619 (0,3)
Transtorno esquizoafetivo depressivo	82 (0,1)	1.764 (0,3)	500 (0,3)	2.346 (0,4)
Transtorno esquizoafetivo misto	160 (0,2)	1.483 (0,3)	422 (0,2)	2.065 (0,3)
Antipsicótico atípico utilizado na entrada do programa de assistência farmacêutica – CEAF^a				
Clozapina	1.518 (2,2)	30.311 (5,8)	2.657 (1,6)	34.486 (4,5)
Olanzapina	13.380 (19,5)	177.787 (34,1)	33.694 (19,9)	224.861 (29,6)
Risperidona	43.425 (63,3)	158.415 (30,3)	49.512 (29,3)	251.352 (33,1)
Quetiapina	8.106 (11,8)	122.167 (23,4)	80.139 (47,4)	210.412 (27,7)
Ziprasidona	2.155 (3,2)	33.391 (6,4)	2.997 (1,8)	38.543 (5,1)
Usuários que trocaram pelo menos uma vez o antipsicótico atípico				
Sim	9.242 (13,5)	76.210 (14,6)	14.632 (8,6)	100.084 (13,2)
Não	59,342 (86,5)	445.861 (85,4)	154.367 (91,4)	659.570 (86,8)

a) CEAF: Componente Especializado da Assistência Farmacêutica/Departamento de Assistência Farmacêutica, Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos, Ministério da Saúde.

Figura 1 – Frequência de crianças e adolescentes que receberam antipsicóticos atípicos (N = 30.755) segundo o tipo de uso (on-label ou off-label), Brasil, 2008-2017

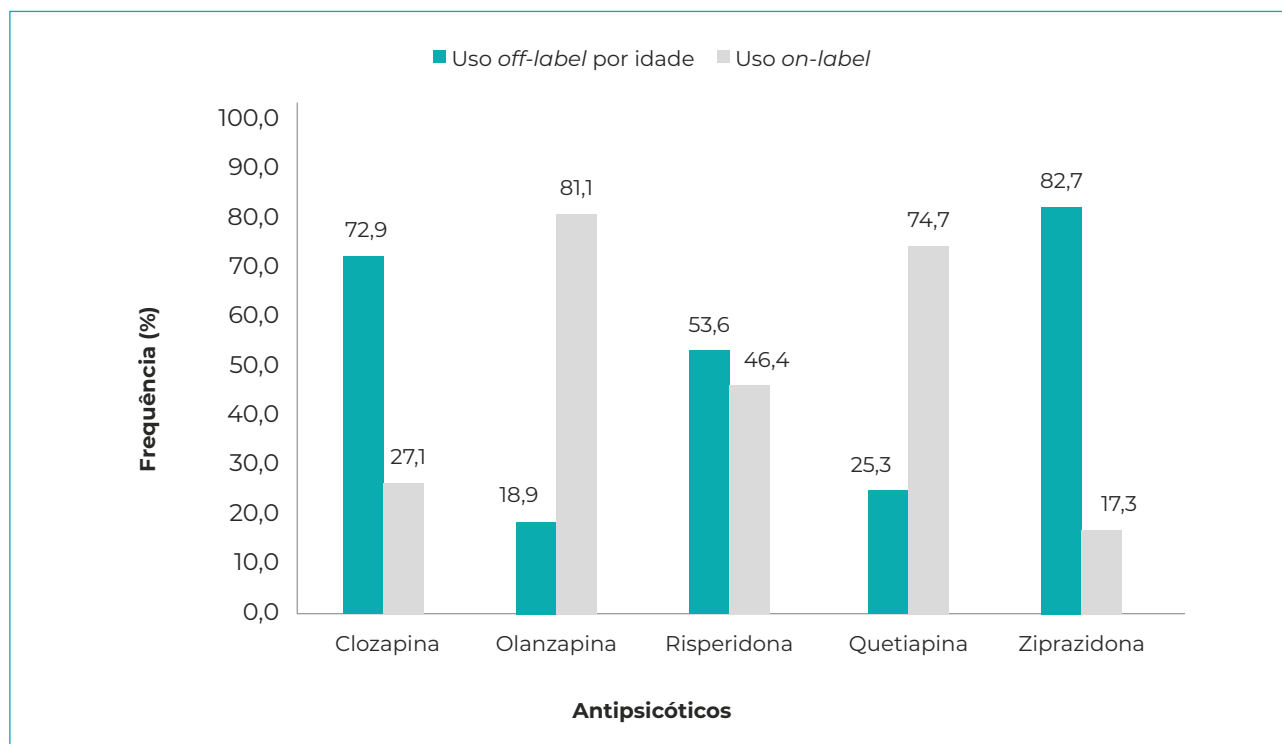


Tabela 3 – Adesão e abandono dos usuários de antipsicóticos atípicos assistidos pelo programa de assistência farmacêutica do CEAF,^a Brasil, 2008-2017

Variáveis	N = 759.654 (100,0%)
Frequência de adesão dos usuários ao reabastecimento de antipsicóticos atípicos	
≥ 80%	622.191 (81,9)
50-79%	81.903 (10,8)
< 50%	55.561 (7,3)
Frequência de abandono dos usuários ao reabastecimento de antipsicóticos atípicos	
Usuário com uma única entrada no banco de dados	62.550 (8,2)
Usuários que saíram do programa antes de seis meses	188.786 (24,8)
Usuários que não abandonaram o programa antes de seis meses	508.318 (67,0)

a) CEAF: Componente Especializado da Assistência Farmacêutica/Departamento de Assistência Farmacêutica, Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos, Ministério da Saúde.

DISCUSSÃO

Os achados deste estudo trazem informações sobre as características sociodemográficas e clínicas de usuários de antipsicóticos atípicos, diagnosticados com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo, atendidos pelo SUS, em diferentes faixas etárias. O padrão de utilização diferiu com a faixa etária: a risperidona foi a mais prescrita para as crianças e adolescentes, a olanzapina para os adultos e a quetiapina para os idosos. Parcela significativa de crianças e adolescentes estavam expostos ao uso *off-label* de antipsicóticos.

A taxa de abandono do programa ultrapassou os 20% nos primeiros seis meses de uso. A taxa de adesão e abandono ao programa de assistência farmacêutica, calculada de acordo com o tempo de posse do medicamento pelo usuário, traz informações úteis para o planejamento e gerenciamento da assistência farmacêutica.

A maior proporção do sexo masculino em adultos e crianças/adolescentes endossa os achados de outras pesquisas e sugere, mais uma vez, que a esquizofrenia acomete mais esse sexo, sendo também mais precoce nos meninos.^{1,13,20} Contudo, houve maior proporção do sexo feminino entre os idosos, coincidindo com outros achados de um estudo de Taiwan.¹⁴

Nos dez anos deste estudo, a maioria dos usuários identificados morava na região Sudeste quando entraram no programa, achado que pode sugerir uma relação de fatores socioeconômicos e o desencadear da esquizofrenia. O Sudeste do Brasil é a região com maior índice de desenvolvimento humano (IDH: 0,79), maior renda domiciliar *per capita* e maior acesso aos serviços de saúde, entretanto com elevado índice de desigualdade social.²¹ Uma pesquisa nacional reafirmou os presentes achados e detectou que a esquizofrenia é mais prevalente no Sudeste do que nas demais regiões brasileiras, o que se pode atribuir ao modo de vida da população dessa região.²²

Diferenças no perfil de utilização de antipsicóticos atípicos foram observadas segundo a faixa etária. As crianças são potencialmente mais susceptíveis aos efeitos adversos dos antipsicóticos, e a escolha do antipsicótico deve ser feita de acordo com o perfil metabólico, cardiovascular e hormonal da criança.²³ Ao longo dos dez anos estudados, a risperidona foi o antipsicótico, atípico mais utilizado pelas crianças e adolescentes, padrão encontrado por estudos conduzidos em Taiwan, Alemanha e Brasil.^{13,20,24}

Aproximadamente 9% dos usuários identificados tinham idade menor ou igual a 18 anos e a maioria desses fármacos não são recomendados para essa faixa etária, pois sua efetividade e segurança ainda não estão estabelecidas. A Anvisa e a Agência Reguladora dos Estados Unidos – Food and Drug Administration (FDA) – aprovaram o uso de risperidona, olanzapina e quetiapina para tratamento da esquizofrenia somente a partir dos 13 anos de idade; e a clozapina e a ziprasidona, a partir dos 18 anos.^{17,25} O significativo uso *off-label* segundo a idade, em crianças e adolescentes deste estudo, também foi constatado em outras pesquisas, conduzidas na Dinamarca e no Brasil, e representa uma das maiores preocupações das autoridades sanitárias.^{15,20,26} Apesar de se saber que o uso *off-label* de medicamentos pode acarretar efeitos adversos mais graves, e com maior frequência, trata-se de uma prática clínica comum em pediatria no mundo todo.¹⁵

A olanzapina foi o antipsicótico atípico mais utilizado pelos adultos, seguido pela risperidona, quetiapina, ziprasidona e clozapina. A tendência de uso da olanzapina coincide com achado de outro estudo de coorte realizado no Brasil, no período de 2000 a 2010.¹⁶ Revisões sistemáticas mostraram que, comparada aos demais antipsicóticos atípicos, a olanzapina é a que causa mais ganho de peso e distúrbios metabólicos,²⁷ podendo acarretar complicações à saúde dos usuários, baixa adesão, e até mesmo determinar sua troca por outro fármaco que cause menos risco de ganho de peso.²⁸

A quetiapina foi o antipsicótico atípico mais utilizado pelos idosos, seguido da risperidona. Revisão sistemática mostrou que esse fármaco apresenta menos distúrbios de movimento do que a risperidona, porém causa mais tontura, boca seca e sonolência.²⁹ Os idosos apresentam benefícios relacionados com antipsicóticos atípicos, bem tolerados por eles desde que seu uso represente baixo risco para efeitos extrapiramidais, distúrbios metabólicos e ganho de peso.⁶ Todavia, as mudanças fisiológicas decorrentes da idade avançada podem resultar em prolongamento do efeito dos antipsicóticos e maior susceptibilidade a efeitos adversos, pelo que devem ser usados por esse segmento com cautela e em baixas doses.⁶

Apesar de sua superioridade em relação aos outros antipsicóticos atípicos, a clozapina foi o antipsicótico menos prescrito, em todas as faixas etárias. Isso pode ser explicado pelo fato de o PCDT preconizar seu uso apenas após falha terapêutica de dois outros antipsicóticos.^{10,11}

De acordo com os registros da APAC, os achados mostraram que a maioria dos usuários eram aderentes ao programa de dispensação ou ao reabastecimento de antipsicóticos. Futuras análises deverão ser conduzidas, para avaliar a prevalência de *gaps* no reabastecimento e investigar os fatores de risco à descontinuação do tratamento. Aproximadamente 33% dos usuários abandonaram o programa ou deixaram de realizar o reabastecimento de antipsicóticos antes de seis meses, fato que pode impulsionar futuras pesquisas sobre as causas desse abandono e que consequências ele acarreta ao sistema de saúde. Novas pesquisas são necessárias, para avaliar a adesão e o abandono do usuário ao tratamento, assim como o perfil daqueles que o abandonam precocemente.

A força deste estudo, certamente, reside no fato de ser um dos poucos trabalhos dedicados a investigar o uso de antipsicóticos atípicos em indivíduos com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo via SUS, sem restrição de idade, ao longo de dez anos. Utilizou-se um importante e grande banco de dados do SUS, o SIA/SUS,

de acesso público, todavia pouco explorado em pesquisas brasileiras devido a seu difícil manejo, que exige conhecimento de cientistas de dados e epidemiologistas.

As principais limitações do estudo estão relacionadas ao banco de dados. Trata-se de um grande banco administrativo, com registros para serem reportados ao SUS, e não um banco de dados desenvolvido para fins de pesquisa clínica. Logo, esses dados estão sujeitos a erros de alimentação, como o preenchimento de dados equivocados relacionados a sexo, idade, região nacional de residência, CID-10 e outros campos presentes na APAC, erros que podem subestimar ou superestimar os achados relacionados ao perfil dos usuários. Porém, os dados foram duplamente checados, a fim de se aumentar sua confiabilidade. Alguns campos não obrigatórios da APAC não estavam preenchidos, como raça/cor da pele, presença de comorbidades, mortalidade, razões para a troca de antipsicóticos, para a não adesão ou abandono ao programa de dispensação, o que limitou determinadas análises. Tais constatações representaram lacunas importantes do conhecimento, as quais podem motivar novas pesquisas e, inclusive, indiquem pontos a serem melhorados nesse relevante banco de dados. Destaca-se que a metodologia utilizada para estimar a adesão foi teórica, fundamentada nos documentos de dispensação de antipsicóticos e, portanto, pode não representar o verdadeiro comportamento de adesão ao tratamento.

Os usuários avaliados neste estudo são aqueles que adquirem seus medicamentos via SUS, não havendo, portanto, informações sobre o padrão de uso de antipsicóticos dos usuários que adquiriram esses medicamentos pela rede privada de saúde. Ressalta-se que foi utilizado o diagnóstico para esquizofrenia e transtorno esquizoafetivo informado no banco de dados.

Em conclusão, os dados ampliaram o conhecimento acerca do perfil sociodemográfico e clínico dos usuários de antipsicóticos atípicos,

assistidos pelo SUS. Parcela considerável de usuários pertencentes aos extremos etários – crianças e idosos – estavam expostos aos efeitos do uso desses fármacos, e merecem maior atenção. A constatação do uso *off-label* segundo a idade aponta para o uso inapropriado desses fármacos. A elaboração de protocolos clínicos específicos para o tratamento da esquizofrenia em crianças/adolescentes e em idosos poderia auxiliar os profissionais na prática clínica, otimizar o tratamento e a qualidade dos cuidados prestados pelo SUS, especialmente aos indivíduos mais vulneráveis.

A utilização de grandes bases de dados administrativas, de domínio público, como os registros da APAC, permite gerar dados de interesse para a saúde pública. A tomada de decisão orientada por dados da vida real é uma tendência promissora, que pode contribuir, de forma mais assertiva, para o planejamento e gerenciamento de ações, a oferta de medicamentos de alto valor unitário, o uso racional de recursos e medicamentos, e a melhoria do tratamento e acompanhamento da esquizofrenia no âmbito do SUS.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Fulone I, Lopes LC e Silva MT foram responsáveis pela concepção e delineamento do estudo. Fulone I e Silva MT contribuíram com a coleta e análise dos dados. Fulone I, Lopes LC e Silva MT contribuíram na interpretação dos resultados, redação e revisão crítica do conteúdo do artigo. Todos os autores aprovaram a versão final do artigo e são responsáveis por todos os seus aspectos, incluindo a garantia de sua precisão e integridade.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declararam não haver conflitos de interesse.

TRABALHO ACADÊMICO ASSOCIADO

Artigo derivado de tese de doutorado acadêmico intitulada *Ações e estratégias para o acompanhamento de pacientes com transtornos mentais desinstitucionalizados*, defendida por Izabela Fulone no Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba/SP, em 2020.

FINANCIAMENTO

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp), Processo nº 2017/20668-7.

Correspondência: Luciane Cruz Lopes | luslopesbr@gmail.com

Recebido em: 11/07/2022 | **Aprovado em:** 11/01/2023

Editora associada: Thaynã Ramos Flores

REFERÊNCIAS

1. Preda A, Bota RG. Esquizofrenia[Internet]. [s.l.]: BMJ Best Practice; 2019. [atualizado 2019; citado 2019 Nov 19]. Disponível em: bestpractice.bmj.com/topics/ptbr/406/pdf/406/Esquizofrenia.pdf
2. Charlson FJ, Ferrari AJ, Santomauro DF, Diminic S, Stockings E, Scott JG, et al. Global epidemiology and burden of schizophrenia: findings from the Global Burden of Disease Study 2016. *Schizophr Bull.* 2018;44(6):1195-1203. doi: 10.1093/schbul/sby058
3. Andrade L, Walters EE, Gentil V, Laurenti R. Prevalence of ICD-10 mental disorders in a catchment area in the city of São Paulo, Brazil. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2002;37(7):316-25. doi: 10.1007/s00127-002-0551-x
4. Almeida Filho NM, Mari JJ, Coutinho E, França JF, Fernandes JG, Andreoli SB, et al. Estudo multicêntrico de morbidade psiquiátrica em áreas urbanas brasileiras (Brasília, São Paulo, Porto Alegre). *Rev ABP-APAL.* 1992;3(14):93-104.
5. National Collaborating Centre for Mental Health. Psychosis and schizophrenia in children and young people: recognition and management. Leicester: British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists; 2013. 510 p. (National Clinical Guideline; n. 155)
6. Essali A, Ali G. Antipsychotic drug treatment for elderly people with late-onset schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2012(2):CD004162. doi: 10.1002/14651858.CD004162.pub2
7. Remington G, Addington D, Honer W, Ismail Z, Raedler T, Teehan M. Guidelines for the pharmacotherapy of schizophrenia in adults. *Can J Psychiatry.* 2017;62(9):604-16. doi: 10.1177/0706743717720448
8. Siskind D, McCartney L, Goldschlager R, Kisely S. Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2016;209(5):385-92. doi: 10.1192/bjp.bp.115.177261
9. Raben AT, Marshe VS, Chintoh A, Gorbovskaya I, Muller DJ, Hahn MK. The complex relationship between antipsychotic-induced weight gain and therapeutic benefits: a systematic review and implications for treatment. *Front Neurosci.* 2018;11:741. doi: 10.3389/fnins.2017.00741
10. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº364, de 9 de abril de 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Esquizofrenia. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2014 Nov 5 [citado 2022 Jun 26], Seção 1:62. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdd/arquivos/2021/portaria-sas-no-364-esquizofrenia.pdf>
11. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº1.203, de 4 de novembro de 2014. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Transtorno Esquizoafetivo. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2014 Nov 5 [citado 2022 Jun 06], Seção 1:36. Disponível em: <https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=36&data=05/11/2014>
12. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Componente especializado da assistência farmacêutica: inovação para a garantia do acesso a medicamentos no SUS. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 164 p.
13. Bachmann CJ, Lempp T, Glaeske G, Hoffmann F. Antipsychotic prescription in children and adolescents: an analysis of data from a German statutory health insurance company from 2005 to 2012. *Dtsch Arztebl Int.* 2014;111(3):25-34. doi: 10.3238/arztebl.2014.0025
14. Kuo CL, Chien IC, Lin CH. Trends, correlates, and disease patterns of antipsychotic use among elderly persons in Taiwan. *Asia Pac Psychiatry.* 2016;8(4):278-86. doi: 10.1111/appy.12230
15. Kornø KT, Aagaard L. Off-label prescribing of antipsychotics in a danish child and adolescent mental health center: a register-based study. *J Res Pharm Pract.* 2018;7(4):205-9. doi: 10.4103/jrpp.JRPP_18_42

16. Barbosa WB, Costa JO, Lemos LLP, Gomes RM, Oliveira HN, Ruas CM, et al. Costs in the treatment of schizophrenia in adults receiving atypical antipsychotics: an 11-year cohort in Brazil. *Appl Health Econ Health Policy*. 2018;16(5):697-709. doi: 10.1007/s40258-018-0408-4
17. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Bulário eletrônico*. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2019 [citado 2022 Jul 20]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>
18. Rodrigues CS. Adesão e sobrevida de pacientes de um programa para doença de Alzheimer no Rio de Janeiro: um estudo baseado no relacionamento de dados [tese]. Rio de Janeiro: Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Medicina Social; 2013. 118 p.
19. Soares C, Silva GA. Uso de registros de assistência farmacêutica do Sistema de Informações Ambulatorial para avaliação longitudinal de utilização e adesão a medicamentos. *Cad Saude Colet*. 2013;21(3):245-52.
20. Fulone I; Silva MT; Lopes LC Gender differences in the use of atypical antipsychotics in early-onset schizophrenia: a nationwide population-based study in Brazil. *BMC Psychiatry*. 2021;21(1):320. doi: 10.1186/s12888-021-03327-7
21. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [Internet]. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2020 [citado 2020 nov 28]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/>
22. Dornelas LTS, Dornelas LHS, Dornelas CRS, Melo GF, Souza NB, Faria TAV. Fatores socioeconômicos e esquizofrenia nas regiões brasileiras. *Rev Cient (Paracatu)*. 2019;11(1):1-8.
23. Abidi S, Mian I, Garcia-Ortega I, Lecomte T, Raedler T, Jackson K, et al. Canadian guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia spectrum and other psychotic disorders in children and youth. *Can J Psychiatry*. 2017;62(9):635-47. doi: 10.1177/0706743717720197
24. Hsu CW, Lee SY, Wang LJ. Gender differences in the prevalence, comorbidities and antipsychotic prescription of early-onset schizophrenia: a nationwide population-based study in Taiwan. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2019;28(6):759-67. doi: 10.1007/s00787-018-1242-9
25. Klasco RK, editor. *Drugdex System* [Database on the Internet]. Greenwood Village: Thomson Micromedex; [1974-2019] [cited AAAA Mmm DD]. Available from: <https://www-micromedexsolutions-com>
26. Braüner JV, Johansen LM, Roesbjerg T, Pagsberg AK. Off-Label Prescription of Psychopharmacological Drugs in Child and Adolescent Psychiatry. *J Clin Psychopharmacol*. 2016;36(5):500-7. doi: 10.1097/JCP.0000000000000559
27. Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, Duggan L, et al. Olanzapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(3):CD006654. doi: 10.1002/14651858.CD006654.pub2
28. Mukundan A, Faulkner G, Cohn T, Remington G. Antipsychotic switching for people with schizophrenia who have neuroleptic-induced weight or metabolic problems. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(12):Cd006629. doi: 10.1002/14651858.cd006629.pub2
29. Srisurapanont M, Disayavanish C, Taimkaew K. Quetiapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000967. doi: 10.1002/14651858.CD000967

ABSTRACT

Objective: to investigate sociodemographic and clinical characteristics of users of atypical antipsychotics receiving care via the Specialized Component of Pharmaceutical Assistance (Componente Especializado da Assistência Farmacêutica - CEAF), for the treatment of schizophrenia in Brazil, between 2008 and 2017.

Methods: this was a retrospective cohort study using records of the authorizations for high complexity procedures retrieved from the Outpatient Information System of the Brazilian National Health System, from all Brazilian states. **Results:** of the 759,654 users, 50.5% were female, from the Southeast region (60.2%), diagnosed with paranoid schizophrenia (77.6%); it could be seen a higher prevalence of the use of risperidone (63.3%) among children/adolescents; olanzapine (34.0%) in adults; and quetiapine (47.4%) in older adults; about 40% of children/adolescents were in off-label use of antipsychotics according to age; adherence to CEAF was high (82%), and abandonment within six months was 24%. **Conclusion:** the findings expand knowledge about the sociodemographic and clinical profile of users and highlight the practice of off-label use.

Keywords: Antipsychotics; Brazilian National Health System; Schizophrenia; Brazil; Off-Label Use; Cohort Studies.

RESUMEN

Objetivo: investigar las características sociodemográficas y clínicas de los usuarios de antipsicóticos atípicos, atendidos por el Componente Especializado de Asistencia Farmacéutica (CEAF) para el tratamiento de la esquizofrenia en Brasil, de 2008 a 2017. **Métodos:** estudio de cohorte retrospectivo utilizando registros de autorizaciones de trámites de alta complejidad del Sistema de Información Ambulatorio del SUS, de todos los estados brasileños. **Resultados:** de los 759.654 usuarios identificados, el 50,5% era del sexo femenino de la región Sudeste (60,2%), diagnosticadas con esquizofrenia paranoide (77,6%). Hubo una mayor prevalencia de risperidona (63,3%) entre niños y adolescentes; de olanzapina (34,0%) en adultos; y quetiapina (47,4%) en ancianos. Alrededor del 40% de los niños/adolescentes estaba bajo uso no autorizado de antipsicóticos según la edad. La adherencia al CEAF fue alta (82%), y la deserción a los seis meses fue del 24%. **Conclusión:** los hallazgos amplían el conocimiento sobre el perfil sociodemográfico y clínico de los usuarios y destacan la práctica del uso off-label.

Palabras clave: Antipsicóticos; Sistema Único de Salud; Esquizofrenia; Uso Fuera de lo Indicado; Estudios de Cohortes.