

TRATAMENTO COM ARIPIPRAZOL PARA ESQUIZOFRENIA NO CONTEXTO DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE EM GOIÁS: ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO E REVISÃO DE ESTUDOS DE ANÁLISE DE CUSTO-UTILIDADE

ARIPIPRAZOL FOR SCHIZOPHRENIA TREATMENT IN THE GOIAS' PUBLIC HEALTH SYSTEM PERSPECTIVE: BUDGET IMPACT ANALYSIS AND REVIEW OF COST-UTILITY ANALYSIS STUDIES

BARBOSA, Aurélio de Melo¹
RODRIGUES, Cláudia Aparecida²
VIEIRA, Luciana³

1. Fisioterapeuta, mestre, sanitarista, docente na Universidade Estadual de Goiás (UEG) e na Escola de Saúde de Goiás "Cândido Santiago"/SES-GO, aurelio.barbosa@goias.gov.br.

2. Economista, especialista, analista técnica na Escola de Saúde de Goiás "Cândido Santiago"/SES-GO, claudia.rodrigues@goias.gov.br.

3. Fisioterapeuta, doutora, Subsecretária de Saúde do Estado de Goiás. luciana.vieira@goias.gov.br

RESUMO

Tecnologia: Aripiprazol, medicamento antipsicótico de segunda geração. **Indicação:** tratamento da esquizofrenia. **Objetivos:** Apresentar evidências de análise econômicas em saúde, no cenário do SUS e contextos internacionais, do tratamento com Aripiprazol para esquizofrenia, comparado a outros antipsicóticos de uso oral de primeira e segunda geração utilizados no SUS. Realizar uma análise de impacto orçamentário para o contexto do SUS em Goiás e estimar uma projeção de gastos diretos com aquisição de Aripiprazol pela Secretaria de Saúde de Goiás, em cenário de incorporação do Aripiprazol para tratamento de esquizofrenia, no período de 2021 a 2025. **Materiais e Métodos:** Levantamentos bibliográficos nas bases de dados PUBMED e Biblioteca Virtual em Saúde, no mês de junho de 2020. Realizada avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas e dos estudos econômicos com as ferramentas *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* (AMSTAR), e *Quality of Health Economic Studies* (QHES) checklist, respectivamente. Foi calculado o impacto orçamentário, seguindo diretrizes do Ministério da Saúde, e projeção de gastos para a Secretaria de Saúde de Goiás. **Resultados:** Foram selecionadas e incluídas 1 revisão sistemática

e 1 estudo econômico brasileiro no estudo de revisão rápida de evidências. **Conclusão:** No contexto brasileiro, o Aripiprazol é custo-efetivo, quando comparado a Clorpromazina, Haloperidol, Quetiapina e Ziprasidona. Porém, é menos custo-efetivo que Risperidona e Olanzapina. Caso seja padronizado pela Secretaria de Saúde de Goiás, promoverá economia anual para o SUS de R\$ 250.042,05 a R\$ 407.418,41, em sua máxima difusão. A projeção de gastos diretos é estimada em R\$1.582.115,24 a R\$27.960.108,08.

Palavras-chave: Esquizofrenia. Aripiprazol. Antipsicóticos. Análise Custo-Benefício. Revisão Sistemática.

ABSTRACT

Technology: Aripiprazole, second generation antipsychotic medication. **Indication:** treatment of schizophrenia. **Objectives:** To show evidence of health economic analysis in the scenario of Brazilian Public Health System (BPHS) and international contexts, for schizophrenia treatment with Aripiprazole, compared to other oral antipsychotics used in BPHS. To make a budget impact analysis for the Goiás Public Health System perspective and estimate direct expenditures for the acquisition of Aripiprazole by State Department of Health of Goiás, in a scenario of technology incorporation of Aripiprazole for the treatment of schizophrenia, in the period from 2021 to 2025. **Materials and Methods:** Bibliographical searches were done in the PUBMED and Virtual Health Library databases, in 2020 June. An evaluation of the methodological quality of systematic reviews and economic studies was done using the tools AMSTAR (Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews), and QHES (Quality of Health Economic Studies) checklist, respectively. Calculation of budget impact, following guidelines of the Brazilian Health Ministry, and projection of expenditures for the State Department of Health of Goiás. **Results:** 1 systematic review and 1 Brazilian economic study were selected and included in the study of rapid evidence review. **Conclusion:** In the Brazilian context, Aripiprazole is cost-effective when compared to Chlorpromazine, Haloperidol, Quetiapine and Ziprasidone. However, it is less cost-effective than Risperidone and Olanzapine. If it is standardized by State Department of Health of Goiás, it will promote annual

savings for BPHS from R\$ 250,042.05 to R\$ 407,418.41, in its maximum dissemination. The direct expenses are estimated at R\$ 1,582,115.24 to R \$ 27,960,108.08.

Keywords: Schizophrenia. Aripiprazole. Antipsychotic Agents. Treatment Outcome. Cost-Benefit Analysis. Systematic Review.

GLOSSÁRIO DE ABREVIACÕES E SIGLAS

AVAQ: Anos de vida ajustados por qualidade de vida

BVS: Biblioteca Virtual em Saúde

CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos

EAE: estudo(s) de avaliação econômica

ECR: ensaio(s) clínico(s) randomizados

IC95%: intervalo de confiança de 95%

LDAP: Limite de disposição a pagar

PCDT: protocolo clínico e diretrizes terapêuticas

PUBMED: versão online e pública do Index Medicus da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América, contém a MEDLINE - Medical Literature Analysis and Retrieval System Online.

QHEs: Quality of Health Economic Studies checklist

RCE: razão de custo-efetividade

RCEI: razão de custo-efetividade incremental

RCU: razão de custo-utilidade

RCUI: razão de custo-utilidade incremental

RS: revisão(ões) sistemática(s)

SES-GO: Secretaria de Estado da Saúde de Goiás

SUS: Sistema Único de Saúde

INTRODUÇÃO

Contexto

A esquizofrenia é um transtorno crônico e incapacitante, que afeta a saúde mental de pessoas de diversas faixas etárias, principalmente os jovens, com grande potencial produtivo¹. Esquizofrênicos tem maior mortalidade e menor expectativa de vida que pessoas com boa saúde mental². Esse transtorno tem tratamento sintomático com medicamentos antipsicóticos.

Os antipsicóticos são classificados em típicos (ou de primeira geração) e atípicos (se segunda geração)³. Clinicamente, é proposto na literatura que antipsicóticos atípicos têm menores efeitos adversos extrapiramidais³.

O PCDT³ do SUS inclui 8 medicamentos antipsicóticos para tratamento da esquizofrenia: Haloperidol, Clorpromazina (típicos orais), Risperidona, Olanzapina, Clozapina, Quetiapina, Ziprasidona (atípicos orais), e Decanoato de Haloperidol (típico injetável de efeito prolongado).

O Aripiprazol não foi incluído nesse PCDT³, em sua criação, sendo alegado que tem perfil de eficácia e segurança similar aos outros medicamentos e por ser mais caro³. Porém a literatura especializada refere que o Aripiprazol é mais seguro que os outros medicamentos, devido a ter menor risco de efeitos metabólicos (ganho de peso, transtornos hiperglicêmicos e dislipidêmicos)⁴ e de disfunções sexuais⁵. Por isto é um medicamento solicitado à SES-GO por via judicial e extrajudicial: foram 33 solicitações judiciais no período de 2013-2019.

Registro da tecnologia na ANVISA

Aripiprazol tem vários registros na ANVISA, por várias indústrias farmacêuticas.

Estágio de incorporação ao SUS

Aripiprazol ainda não foi incorporado ao SUS, a nível federal. Não foi avaliado pela CONITEC.

Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais

Existe Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde sobre Esquizofrenia. O Brasil dispõe de PCDT de associações ou sociedade médicas, Consenso Brasileiro sobre antipsicóticos de segunda geração e distúrbios metabólicos. Não existe PCDT para Esquizofrenia elaborado por um conjunto de sociedades médicas, incluindo SBD (Sociedade Brasileira de Psiquiatria) e associações estaduais que ligadas ao tratamento da Esquizofrenia.

Objetivos

Apresentar uma revisão rápida de evidências econômicas em saúde, que demonstrem análises de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-benefício ou custo-minimização, no cenário do SUS e contextos internacionais, do tratamento com Aripiprazol para esquizofrenia, comparado a outros antipsicóticos de uso oral de primeira e segunda geração utilizados no SUS.

Realizar uma análise de impacto orçamentário para o contexto do SUS em Goiás, em cenário de incorporação do Aripiprazol para tratamento de esquizofrenia, no período de 2021 a 2025.

Estimar uma projeção de gastos diretos com aquisição de Aripiprazol pela SES-GO, em cenário de incorporação do Aripiprazol para tratamento de esquizofrenia, no período de 2021 a 2025.

Pergunta clínica para a revisão rápida

Aripiprazol é custo-efetivo no tratamento de esquizofrenia, quando comparado a outros antipsicóticos de uso oral de primeira ou segunda geração utilizados no SUS.

- **P (população):** Pacientes com esquizofrenia.
- **I (intervenção):** Aripiprazol.
- **C (comparadores):** Antipsicóticos de primeira geração (típicos) e de segunda geração (atípicos) de uso oral.
- **O (outcomes – desfechos):** custo-utilidade/ custo-efetividade/ custo-benefício/ custo-minimização
- **S (studies – estudos):** RS de EAE ou EAE

MATERIAIS E MÉTODOS

Este é um estudo econômico de impacto orçamentário para o SUS em Goiás e de projeção de gastos diretos para a SES-GO, em cenário de incorporação do Aripiprazol para tratamento de esquizofrenia, no período de 2021 a 2025. Este estudo econômico utilizou modelo estático para um período de 5 anos (2021-2025), seguindo orientações do Ministério da Saúde, proposto em suas diretrizes⁶.

Apesar que as diretrizes sugerem o uso de modelos dinâmicos, optou-se por um modelo estático, pois a associação de dados prevalência populacional com dados de tamanho populacional garantem uma estimativa relativamente confiável de tamanho populacional para esquizofrenia, visto que a prevalência não tende a aumentar, pois há reposição de novos casos com a incidência da doença e perda de casos antigos, devido a óbitos e maior mortalidade dessa doença. Assim, estima-se que não haja aumento proporcional da frequência desse transtorno.

Também foi realizada uma revisão rápida de evidências científicas para tomada de decisão

informada por evidências em políticas e práticas de saúde, com informações de estudos econômicos. A revisão rápida seguiu o protocolo proposto por Silva et al.⁷.

Crítérios de inclusão e de seleção

Os critérios de inclusão para a revisão rápida da literatura foram: RS de EAE ou, na falta delas, os EAE, que fizeram análises de custo-utilidade, custo-efetividade, custo-benefício ou custo-minimização, preferencialmente no cenário brasileiro do SUS, do tratamento com Aripiprazol, comparado a outros antipsicóticos de primeira e segunda geração para esquizofrenia

Levantamento bibliográfico

Foram realizados levantamentos bibliográficos nas bases de dados PUBMED e Biblioteca Virtual em Saúde, no mês de junho de 2019. Os resultados dos levantamentos estão disponíveis no quadro 1.

Seleção das evidências

A pesquisa recuperou 113 registros nas bases de dados consultadas. Após a remoção de duplicatas e exclusão dos não elegíveis, pela análise de título e resumo, foram selecionadas, para leitura completa do texto, duas publicações: 1 RS e 1 EAE.

Após a leitura dos textos completos pelos revisores, de maneira independente e cega, apenas uma RS e um EAE foram selecionados, pois cumpriam os critérios de inclusão.

Quadro 1. Estratégias de busca e bases utilizadas

Estratégia na base PUBMED	Resultados
((((((((("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("economic"[All Fields] AND "evaluation"[All Fields]) OR "economic evaluation"[All Fields])) OR ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "effectiveness"[All Fields]) OR "cost effectiveness"[All Fields])) OR ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "benefit"[All Fields] AND "data"[All Fields]) OR "cost benefit data"[All Fields])) OR ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields] AND "utility"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost utility analysis"[All Fields])) OR ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "utility"[All Fields] AND "analyses"[All Fields]) OR "cost utility analyses"[All	87

Fields])) OR ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("economic"[All Fields] AND "evaluation"[All Fields]) OR "economic evaluation"[All Fields])) OR ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("economic"[All Fields] AND "evaluations"[All Fields]) OR "economic evaluations"[All Fields])) OR ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("marginal"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "marginal analysis"[All Fields])) OR ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("marginal"[All Fields] AND "analyses"[All Fields]) OR "marginal analyses"[All Fields])) OR ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("costs"[All Fields] AND "benefits"[All Fields]) OR "costs and benefits"[All Fields]) AND aripiprazole	
Estratégia na BVS (Biblioteca virtual em saúde)	Resultados
(mh:("Análise Custo-Benefício")) AND (tw:(aripiprazol))	26

Avaliação da qualidade das evidências

A qualidade metodológica das revisões sistemáticas foi avaliada com a ferramenta AMSTAR⁸, versão 1. Para avaliação da qualidade metodológica de estudos econômicos, foi utilizado o QHES *checklist*⁹, um instrumento criado e validado por Chiou et al. Esse instrumento atribui um peso para cada item, totalizando uma escala de 100 pontos, com pontuação máxima indicando maior qualidade.

RESULTADOS

Custo-utilidade conforme estudos da literatura nacional

A avaliação da qualidade dos estudos de RS e EAE é apresentada nos Quadro 2 e 3, respectivamente.

As características e o sumário do EAE selecionado para a revisão rápida da literatura estão apresentados no Quadro 4. O Quadro 5 apresenta a características e sumário da RS.

Quadro 2. Avaliação da qualidade da evidência do EAE incluído.

Estudo econômico	QHES checklist																
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Total
Santos et al. ^{10,11}	7	4	8	1	9	6	5	7	8	6	7	8	7	6	8	3	100

Legenda: N: não. S: sim. # Sim: número de sim.

Quadro 3. Avaliação da qualidade da evidência da RS incluída.

Revisão sistemática	Itens do AMSTAR											#Sim
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Santos et al ¹²	S	S	S	S	S	S	S	N	NA	N	S	8

Legenda: N: não. NA: não se aplica. S: sim. # Sim: número de sim.

Quadro 4. Características do EAE incluído

Estudo	Santos et al. ^{10,11}
Objetivo	Avaliar o custo-efetividade do aripiprazol como primeira linha de tratamento da esquizofrenia no Sistema Único de Saúde comparado às tecnologias atualmente disponíveis, determinar o preço máximo aceitável para incorporação do produto, para auxiliar na tomada de decisão sobre incorporação do aripiprazol para o tratamento de pacientes com esquizofrenia no Brasil
Métodos	Um modelo de Markov com horizonte temporal de três anos e ciclos trimestrais foi desenvolvido para avaliar a relação de custo-efetividade entre os seis antipsicóticos padronizados no SUS para o tratamento de esquizofrenia em primeira linha. Foi conduzida uma análise de sensibilidade univariada.
Conclusões	A fronteira de eficiência entre os medicamentos avaliados foi composta por haloperidol, clorpromazina, risperidona e olanzapina, que são mais custo-efetivos. Os medicamentos quetiapina, ziprasidona e aripiprazol foram absolutamente dominados, portanto são menos custo-efetivos. O aripiprazol foi dominado absolutamente pela risperidona, pois é menos eficaz e mais caro. O aripiprazol também é dominado por olanzapina, pois é menos eficaz e mais barato que esta. O aripiprazol comparado a clorpromazina é custo-efetivo com incremento de gastos (RCUI= R\$42.914,89/AVAQ, LDAP≈ R\$ 100.000,00), com incremento de gastos. Comparado ao Haloperidol, é custo-efetivo com incremento de gastos (RCUI= R\$ 13.381,19/AVAQ). Ainda, o aripiprazol é dominante em relação à quetiapina e ziprasidona, pois é mais eficaz e menos caro.
Limitações	Esse estudo pressupôs a adesão dos pacientes à terapia farmacológica, o que pode não acontecer na prática e diferir entre um tratamento e outro. Os custos estabelecidos para o tratamento ambulatorial foram iguais para todos os medicamentos, o que pode ser considerada uma abordagem conservadora, já que tende a favorecer os medicamentos menos efetivos. O horizonte temporal é relativamente curto, devido ao tempo de acompanhamento dos estudos primários consultados. Não há garantia de que os resultados de efetividade observados na literatura sejam mantidos por tempo superior ao horizonte temporal dos estudos. Esse efeito pode ter favorecido a olanzapina.
Evidência	x /100

Quadro 5. Características da RS incluída

Estudo	Santos et al ¹²
Objetivo	Identificar uma tendência de custo-efetividade dos medicamentos disponíveis para o tratamento da esquizofrenia.
Métodos	RS de avaliações econômicas comparando <i>head-to-head</i> medicamentos antipsicóticos para esquizofrenia. Foram incluídas 24 EAE completas. Os estudos incluídos foram avaliados segundo sua qualidade metodológica com instrumento de Drummond. A qualidade variou de moderada a alta.
Conclusões	A tendência observada no conjunto dos estudos mostrou que a Risperidona, a Olanzapina e a Clozapina foram mais comumente consideradas os medicamentos mais custo-efetivos para esquizofrenia. Aripiprazol e Haloperidol foram considerados comparáveis a Quetiapina ou Ziprasidona e menos custo-efetivos, no geral, que olanzapina e risperidona. Após a remoção das comparações que incluíam medicamentos dos patrocinadores dos estudos, a mesma tendência foi observada. A análise apenas de estudos de custo-utilidade mostra o mesmo padrão. Parece haver uma diferença de custo-efetividade entre os medicamentos. Risperidona, olanzapina e clozapina são mais comumente consideradas custo-efetivas. Esse resultado foi robusto a mudanças no financiamento.
Limitações	As análises que consideram medicamentos de primeira e segunda geração agrupados podem trazer vieses por conta da heterogeneidade entre medicamentos específicos. Este estudo tem como objetivo identificar uma tendência de custo-efetividade em todo o mundo, não tirar conclusões de um local para aplicar em outro local. Em uma RS das avaliações econômicas, a multiplicidade de maneiras de calcular a eficácia dificulta as comparações. Portanto, foram descritos apenas os resultados dos estudos como uma estimativa da tendência de custo-efetividade, não fazendo comparações diretas entre os estudos ou calculando qualquer forma de resultado agregado. A restrição de data (estudos publicados a partir de 2005) foi imposta porque o objetivo era avaliar um cenário mais representativo do presente. Com o tempo, as patentes das tecnologias terminam e a eficiência de seu uso tende a melhorar. Outras bases de dados bibliográficas, como o EMBASE, não foram incluídas por falta de acesso. Além disso, os parâmetros para decidir a relação custo-benefício, com base na disposição para pagar, são geralmente provisórios e arbitrários e, na maioria dos casos, são aplicados a unidades de resultado ajustadas pela utilidade, não sendo úteis para todas as comparações. No entanto, o conhecimento da análise fármaco-econômica de outros países pode ser um bom guia para a tomada de decisões.
Evidência	Qualidade moderada – AMSTAR 8/11

Impacto Orçamentário e Projeção de Gastos Diretos

A prevalência da esquizofrenia no Brasil é de 0,8%.¹³ Conforme o IBGE¹⁴, a população goiana é estimada em: 7.116.143 habitantes, em 2020; 7.209.247 habitantes, em 2021; 7.300.087 habitantes, em 2022; 7.388.558 habitantes, em 2023; 7.474.621 habitantes, em 2024; 7.558.218 habitantes, em 2025.

Portanto, a prevalência estimada de pessoas esquizofrênicas em Goiás é de: 56.929 pacientes em 2020, 57.674 pacientes em 2021, 58.401 pacientes em 2022, 59.108 pacientes em 2023, 59.797 pacientes em 2024 e 60.466 em 2025.

Em um estudo¹⁵ realizado em Santos-SPS, 67,9% ([63,64%; 72,16%] IC95%) dos pacientes esquizofrênicos atendidos na rede de atenção psicossocial utilizavam antipsicóticos orais de primeira geração (típicos), 12,7% ([9,66%; 15,74%] IC95%) utilizavam antipsicóticos orais de segunda geração, 9,7% ([7,05; 12,4%] IC95%) utilizavam Decanoato de Haloperidol (antipsicótico injetável de efeito prolongado) e 9,7% ([7,05; 12,4%] IC95%) não utilizavam antipsicóticos.

Assim, a população de esquizofrênicos em uso de antipsicóticos orais de segunda geração no estado de Goiás é estimada em: 7.230 pacientes em 2020 [5.499; 8.961] IC95%, 7.325 pacientes em 2021 [5.571; 9.078] IC95%, 7.417 pacientes em 2022 [5.642; 9.192] IC95%, 7.507 pacientes em 2023 [5.710; 9.304] IC95%, 7.594 pacientes em 2024 [5.776; 9.412] IC95%, 7.679 pacientes em 2025 [5.841; 9.517] IC95%.

Um estudo retrospectivo¹⁶, de uma coorte nacional brasileira de 241.079 pacientes esquizofrênicos com dados do período de 2000 a 2010 obtidos do SIA/SIA e SIH/SUS, observou que 36,7% utilizavam Risperidona, 34,7% usavam Olanzapina, 15,7% faziam uso de Quetiapina, 8,1% tomavam Ziprasidona e 4,8% eram tratados com Clozapina.

A partir dessas informações, pode se estimar que, em Goiás no ano de 2020, há: 2.509 usuários de Olanzapina [1.908; 3.109] IC95%, 2.653 usuários de Risperidona [2.018; 3.289] IC95%,

1.135 usuários de Quetiapina [863; 1.407] IC95%, 586 usuários de Ziprasidona [445; 726] IC95% e 347 usuários de Clozapina [264; 430] IC95%.

Conforme um estudo econômico¹⁰ de 2018, os custos para o SUS por paciente tratado de alguns desses medicamentos, para um período de 3 anos, era: Risperidona, R\$ 7.109,00; Olanzapina, R\$ 8.141,00; Quetiapina, R\$ 9.550,00; Ziprasidona, R\$14.133,00; Aripiprazol, R\$ 8.067,00. A Clozapina não foi incluída, por ser o tratamento de escolha utilizado para pacientes refratários a todos os outros tratamentos.

Corrigindo esses custos supracitados pela inflação medida pelo IPCA¹⁷, os valores seriam de: Risperidona, R\$ 7.656,02; Olanzapina, R\$ 8.767,42; Quetiapina, R\$ 10.284,84; Ziprasidona, R\$ 15.220,49; Aripiprazol, R\$ 8.687,73. O custo anual estimado seria de: Risperidona, R\$ 2.552,01; Olanzapina, R\$ 2.922,47; Quetiapina, R\$ 3.608,28; Ziprasidona, R\$ 5.073,50; Aripiprazol, R\$ 2.895,91. É importante lembrar que esses custos incluem preço de aquisição do medicamento, custos com hospitalização, exames laboratoriais periódicos, acompanhamento ambulatorial e tratamento de efeitos adversos.

Nos Estados Unidos da América, o Aripiprazol representa aproximadamente 25% das prescrições de antipsicóticos orais atípicos.¹⁸ No contexto do Brasil, provavelmente o uso da Clozapina se manteria o mesmo, por ser um tratamento para esquizofrenia refratária.

Tendo como referência os valores do estudo retrospectivo¹⁶, a população usuária de Olanzapina, Risperidona, Quetiapina e Ziprasidona (antipsicóticos atípicos, excetuando Clozapina) em Goiás seria: em 2020, de 6.883 pacientes [5.235; 8.531] IC95%; em 2021, de 6.973 [5.304; 8.642] IC95%; em 2022, de 7.061 [5.371; 8.751] IC95%; em 2023, de 7.146 [5.436; 8.857] IC95%; em 2024, de 7.230 [5.499; 8.960] IC95%; em 2025, de 7.311 [5.561; 9.061] IC95%.

Ao se considerar que o uso de Aripiprazol, no mercado compartilhado do SUS em Goiás, fosse 5% para 2021, 10% para 2022, 15% para 2023, 20% para 2024 e 25% para 2025, então a população usuária de Olanzapina, Risperidona, Quetiapina e Ziprasidona em Goiás seria: em 2021, de 6.539 pacientes [4.974; 8.104] IC95%; em 2022, de 6.276 pacientes [4.773; 7.778]

IC95%; em 2023, de 6.002 pacientes [4.565; 7.438] IC95%; em 2024, de 5.717 pacientes [4.349; 7.086] IC95%; em 2025, de 5.483 pacientes [4.170; 6.795] IC95%.

Considerando essas taxas populacionais estimadas nos dois últimos parágrafos e os custos supracitados, estimados para os medicamentos em 2020, é possível chegar ao seguinte impacto orçamentário para o SUS em Goiás, apresentado na tabela 1. O cenário A representa os custos com tratamento de esquizofrênicos utilizando os antipsicóticos Olanzapina, Risperidona, Quetiapina e Ziprasidona. O cenário B representa os custos com tratamento com esses antipsicóticos mencionados ou Aripiprazol, com taxa de difusão progressiva de 5% da população em 2021, 10% em 2022, 15% em 2023, 20% em 2024 e 25% em 2025.

Tabela 1 – Impacto orçamentário de Aripiprazol em Cenários com Olanzapina, Risperidona, Quetiapina e Ziprasidona (sem Clozapina)

Cenário A - sem Aripiprazol			
<i>Ano</i>	<i>Custo estimado</i>	<i>Limite inferior de custo</i>	<i>Limite superior de custo</i>
2020	R\$21.170.389,55	R\$16.102.831,74	R\$26.237.947,37
2021	R\$21.447.435,35	R\$16.313.561,06	R\$26.581.309,64
2022	R\$21.717.787,42	R\$16.519.198,94	R\$26.916.375,91
2023	R\$21.980.702,03	R\$16.719.179,65	R\$27.242.224,40
2024	R\$22.236.922,90	R\$16.914.068,92	R\$27.559.776,89
2025	R\$22.485.706,31	R\$17.103.301,02	R\$27.868.111,60
Cenário B - com Aripiprazol			
<i>Ano</i>	<i>Custo estimado</i>	<i>Limite inferior de custo</i>	<i>Limite superior de custo</i>
2020	R\$21.170.389,55	R\$16.102.831,74	R\$26.237.947,37
2021	R\$21.384.725,11	R\$16.265.861,78	R\$26.503.588,44
2022	R\$21.590.785,97	R\$16.422.597,83	R\$26.758.974,11
2023	R\$21.787.893,64	R\$16.572.523,82	R\$27.003.263,46
2024	R\$21.976.848,40	R\$16.716.248,46	R\$27.237.448,33
2025	R\$22.156.976,08	R\$16.853.258,97	R\$27.460.693,19
Impacto orçamentário do Cenário B			
<i>Ano</i>	<i>Custo estimado</i>	<i>Limite inferior de custo</i>	<i>Limite superior de custo</i>
2020	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00
2021	-R\$62.710,24	-R\$47.699,29	-R\$77.721,20
2022	-R\$127.001,45	-R\$96.601,10	-R\$157.401,80
2023	-R\$192.808,39	-R\$146.655,83	-R\$238.960,95
2024	-R\$260.074,51	-R\$197.820,45	-R\$322.328,57
2025	-R\$328.730,23	-R\$250.042,05	-R\$407.418,41

As projeções de gastos diretos para a SES-GO, no Cenário B, de incorporação do Aripiprazol, são apresentadas na tabela 2. A dose média é de 20 mg por dia, conforme relatado em Santos¹⁰. O preço máximo de fábrica, para o mês de março de 2020, para cada miligrama de Aripiprazol, variou de R\$ 0,38973 a R\$ 1,6104. Portanto, o custo anual de uma dose média de 20 mg/dia variou de R\$ 2.845,05 a R\$ 11.755,92. Foi feita a projeção de gastos também com desconto de 60% sobre o menor preço máximo de fábrica, ou seja, R\$ 1138,21.

Tabela 2 – Projeção de gastos diretos para a SES-GO, com aquisição de Aripiprazol para fornecimento à população de esquizofrênicos em Goiás

Cenário B (mercado compartilhado com Risperidona, Olanzapina, Quetiapina e Ziprasidona)			
<i>Ano</i>	<i>População de usuários de Aripiprazol</i>	<i>População de usuários de Aripiprazol (limite inferior)</i>	<i>População de usuários de Aripiprazol (limite superior)</i>
2021	349	265	432
2022	706	537	875
2023	1.072	815	1.329
2024	1.446	1.100	1.792
2025	1.828	1.390	2.265
Maior preço máximo de Fábrica			
<i>Ano</i>	<i>Custo médio</i>	<i>Custo (limite inferior)</i>	<i>Custo (limite superior)</i>
2021	R\$4.098.711,67	R\$3.117.602,74	R\$5.079.820,61
2022	R\$8.300.754,60	R\$6.313.802,32	R\$10.287.706,89
2023	R\$12.601.864,77	R\$9.585.355,41	R\$15.618.374,14
2024	R\$16.998.346,71	R\$12.929.451,12	R\$21.067.242,30
2025	R\$21.485.652,12	R\$16.342.629,88	R\$26.628.674,36
Menor preço máximo de Fábrica			
<i>Ano</i>	<i>Custo médio</i>	<i>Custo (limite inferior)</i>	<i>Custo (limite superior)</i>
2021	R\$991.929,14	R\$754.490,99	R\$1.229.367,30
2022	R\$2.008.865,48	R\$1.528.003,19	R\$2.489.727,77
2023	R\$3.049.777,08	R\$2.319.751,70	R\$3.779.802,46
2024	R\$4.113.769,60	R\$3.129.056,25	R\$5.098.482,95
2025	R\$5.199.742,31	R\$3.955.079,58	R\$6.444.405,03
Desconto de 60% sobre o menor preço máximo de Fábrica			
<i>Ano</i>	<i>Custo médio</i>	<i>Custo (limite inferior)</i>	<i>Custo (limite superior)</i>

2021	R\$396.792,58	R\$301.812,31	R\$491.772,85
2022	R\$803.588,56	R\$611.233,50	R\$995.943,61
2023	R\$1.219.975,15	R\$927.949,60	R\$1.512.000,70
2024	R\$1.645.594,60	R\$1.251.688,49	R\$2.039.500,70
2025	R\$2.080.006,58	R\$1.582.115,24	R\$2.577.897,92

DISCUSSÃO

Segundo o estudo econômico de Santos¹⁰ (também publicado em Santos et al.¹¹), no contexto do SUS em 2018, o Aripiprazol é mais custo-efetivo (mais eficaz, mais seguro e com menor custo) que Quetiapina e Ziprasidona, mas menos custo-efetivo que Risperidona e Olanzapina (menos eficaz ou seguro, com maior custo). Quando o Aripiprazol é comparado a Haloperidol e Clorpromazina, ele também é mais custo-efetivo, com custo incremental (mais eficaz, mais seguro, e com maior custo).

Nos cenários internacionais (países da América, Europa e Ásia) conforme a RS¹², os medicamentos Risperidona, Olanzapina e Clozapina eram frequentemente considerados os mais custo-efetivos para esquizofrenia. Aripiprazol e Haloperidol foram considerados comparáveis a Quetiapina ou Ziprasidona e menos custo-efetivos, no geral, que Olanzapina e Risperidona, reforçando os dados encontrados no estudo^{10,11} brasileiro para o contexto do SUS.

Conforme os valores estimados de impacto orçamentário para o Cenário B, o Aripiprazol pode promover progressiva redução de custos com tratamento da esquizofrenia, gerando economia para o SUS em Goiás. Os custos com tratamento de Aripiprazol são superiores aos custos do tratamento com Risperidona, porém são menores que do tratamento com Olanzapina, Quetiapina e Ziprasidona. A substituição progressiva, para alguns pacientes, desses três medicamentos acaba promovendo economia de custos terapêuticos.

No caso de ocorrer padronização do Aripiprazol pela SES-GO, cabe o estabelecimento de algumas normas que estimulem, principalmente, a substituição da Quetiapina e Ziprasidona que têm menor efetividade (eficácia e segurança) que Aripiprazol, conforme Santos¹⁰. Isto pode gerar economia aos cofres públicos e com benefícios para a saúde dos esquizofrênicos, pois

Aripiprazol tem menor risco de efeitos adversos metabólicos (ganho de peso, transtorno hiperglicêmico e dislipidemia) com perfil de eficácia similar. As normas devem priorizar que a prescrição deve ser para pacientes que já fizeram uso prévio de Risperidona, Olanzapina, Quetiapina ou Ziprasidona, e tiveram falha terapêutica ou desfechos adversos metabólicos.

Um ECR¹⁹ cita que estudos prévios, comparando doses “padrão” com doses mais baixas de antipsicóticos de primeira geração, descobriram que os pacientes poderiam ser mantidos com sucesso nessas doses mais baixas, sem recidivas e sem excesso de sintomas extrapiramidais.

Assim, sugere-se que pacientes esquizofrênicos recém diagnosticados, que nunca fizeram uso de antipsicóticos, devem começar com antipsicóticos típicos, que se usados com doses menores (após ajuste de posologia ao longo do tempo) são seguros e eficazes. Havendo falha terapêutica ou eventos adversos não tratáveis, migrar para qualquer um dos antipsicóticos atípicos, preferencialmente Risperidona e Olanzapina, que são os mais custo-efetivos. Havendo falha com esses, o paciente deve migrar para Clozapina. Se esta falhar, aí a migração deve ser para Aripiprazol, em quarta linha, ou para Quetiapina ou Ziprasidona, em quinta linha terapêutica. Isto exige modificação do PCDT nacional do SUS.

O estudo econômico brasileiro¹⁰ propõe ainda que, em vez de incorporar Aripiprazol, o SUS deveria desincorporar Quetiapina e Ziprasidona. Porém isto não é recomendável. Já há o uso consagrado dessas medicações, em que pacientes delas se beneficiam, sem efeitos colaterais. Todos os antipsicóticos atípicos, inclusive o Aripiprazol, são mais custo-efetivos que os antipsicóticos típicos, com incremento de gastos (todos aumentam gastos para o SUS). Portanto, o ideal é que o SUS garanta novas opções terapêuticas demandadas pela população, como é o caso de Aripiprazol.

Observa-se, na tabela 2, que os custos diretos com aquisição de Aripiprazol para a SES-GO, no ano com maior taxa difusão dessa droga (2025), pode variar de R\$16.342.629,88 a R\$27.960.108,08, em um cenário do maior preço máximo de fábrica, ou de R\$3.955.079,58 a R\$6.766.625,28, em um cenário de menor preço máximo de fábrica, ou de R\$1.582.115,24 a R\$2.706.792,82, em um cenário com desconto de 60% sobre o menor preço máximo de fábrica,

que representaria um cenário economicamente ideal, caso a SES-GO conseguisse uma excelente negociação com a fábrica com menor preço e ainda um desconto muito favorável de 60% sobre o preço máximo dessa fábrica.

É importante salientar-se que, para decisão de incorporação do Aripiprazol a um PCDT estadual de esquizofrenia, a Secretaria de Saúde de qualquer estado deve considerar se possui recursos, conforme análise de previsão orçamentária, para custear os gastos supramencionados, visto que a incorporação estadual dessa droga promove redução de custos diretos para o Ministério da Saúde, mas aumenta os gastos da Secretaria Estadual de Saúde com medicamentos, pois a aquisição das drogas antipsicóticas disponíveis na Relação Nacional de Medicamentos é totalmente custeada pelo Ministério da Saúde, seja por repasse de recursos financeiros ou por compra centralizada e posterior repasse do produto aos estados e municípios, e a incorporação estadual do Aripiprazol traz gastos exclusivamente ao ente estadual.

As 33 solicitações levadas à Justiça em desfavor da SES-GO, mencionadas anteriormente, provavelmente promoveram compras ao preço máximo de fábrica, sem desconto, pois são feitas sem poder de negociação, já que dispensam licitação e tem caráter intempestivo. Se o medicamento já fosse padronizado e a compra fosse por licitação e negociação de preços, estima-se que a SES-GO poderia ter economizado R\$ 18.777,33 a R\$ 312.836,04 com custos de aquisição, além dos custos judiciais.

CONCLUSÃO

No contexto brasileiro, o Aripiprazol é custo-efetivo, com incremento de custos, quando comparado a Clorpromazina e Haloperidol. Se comparado a Quetiapina e Ziprasidona, é custo-efetivo, com economia de recursos financeiros. Porém, é menos custo-efetivo que Risperidona e Olanzapina.

Se Aripiprazol for padronizado para o tratamento de esquizofrenia pela SES-GO, estima-se que promoverá economia de recursos financeiros para o SUS em Goiás, na ordem de R\$ 250.042,05 a R\$ 407.418,41, caso represente 25% dos pacientes em uso de antipsicóticos de segunda

geração. Porém essa economia é direta para o Ministério da Saúde. A SES-GO terá aumento de custos, com projeção de gastos diretos estimada em R\$1.582.115,24, no limite inferior do melhor cenário (desconto de 60% sobre o menor preço máximo de fábrica), a R\$27.960.108,08, no limite superior do pior cenário (maior preço máximo de fábrica). Todavia, a SES-GO terá economia de gastos com custos dos processos judiciais e compra com menor preço negociado por volume.

DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSES

Aurélio não tem vínculo com indústria farmacêutica ou com empresas privadas de serviços de saúde. Não participa de projetos de pesquisa de ensaios clínicos de medicamentos.

Cláudia não tem vínculo com indústria farmacêutica. Não participa de projetos de pesquisa de ensaios clínicos de medicamentos.

Luciana não tem vínculo com indústria farmacêutica. Não participa de projetos de pesquisa de ensaios clínicos de medicamentos. Tem cargo de alta direção no Governo de Goiás (é Subsecretária de Saúde de Goiás).

REFERENCIAS

1. Yaegashi H, Kirino S, Remington G, Misawa F, Takeuchi H. Adherence to Oral Antipsychotics Measured by Electronic Adherence Monitoring in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *CNS Drugs*. 2020;Epub ahead.
2. Kishi T, Matsunaga S, Iwata N. Mortality Risk Associated with Long-acting Injectable Antipsychotics: A Systematic Review and Meta-analyses of Randomized Controlled Trials. *Schizophr Bull* [Internet]. 2016 [cited 2020 May 7];42(6):1438–45. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5049525/>
3. Picon PD, Gadelha MIP, Alexandre RF. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Esquizofrenia [Internet]. Brasília; 2013 [cited 2020 May 6]. Available from: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-esquizofrenia-livro-2013.pdf>
4. Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L, Mizuno Y, Arumham A, Hindley G, et al. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*. 2020 Jan 1;7(1):64–77.

5. Dumontaud M, Korchia T, Khouani J, Lancon C, Auquier P, Boyer L, et al. Sexual dysfunctions in schizophrenia: Beyond antipsychotics. A systematic review. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2020 Mar 2;98.
6. Ministério da Saúde (BR). Diretrizes Metodológicas Análise de Impacto Orçamentário: Manual para o Sistema de Saúde do Brasil [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2012. 74 p. Available from: <http://portalms.saude.gov.br/images/pdf/2014/novembro/10/Diretrizes-metodologicas-manual-de-analise-de-impacto-orcamentario-cienciasus.pdf>
7. Silva MT, Silva EN da, Barreto JOM. Rapid response in health technology assessment: a Delphi study for a Brazilian guideline. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2018 Jun 8 [cited 2020 Apr 20];18(1):51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29884121>
8. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: A measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007;7.
9. Chiou CF, Hay JW, Wallace JF, Bloom BS, Neumann PJ, Sullivan SD, et al. Development and validation of a grading system for the quality of cost-effectiveness studies. *Med Care*. 2003 Jan;41(1):32–44.
10. Santos AS. Limiões de custo-efetividade e a precificação de medicamentos: aripiprazol para o tratamento da esquizofrenia no Brasil [Internet]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2018 [cited 2020 Jun 2]. 115 p. Available from: <http://hdl.handle.net/1843/BUOS-BBAFQZ>
11. Santos AS, Noronha KVM de S, Andrade MV, Ruas CM. Perspectives: Insurance markets, labor markets, and the mental health services delivery system. *J Ment Health Policy Econ* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2020 Jun 3];23(1):27–37. Available from: <http://www.icmpe.net/fulltext.php?volume=23&page=27&year=2020&num=1&name=Soares Santos A>
12. Santos AS, Godói IP, Vidal CEL, Ruas CM. Economic evaluation of antipsychotics for the treatment of schizophrenia: a systematic review. *J Bras Econ Saúde* [Internet]. 2017;9(2):207–28. Available from: <http://www.jbes.com.br/images/v9n2/207.pdf>
13. Tay-teo K, Pezzullo L, Dias T, Pititto L, Guarniero F. O custo da recaída no tratamento da esquizofrenia no Brasil. *J Bras Econ Saude*. 2014;61(3):102–4.
14. IBGE. Projeção da população [Internet]. 2020 [cited 2020 Mar 31]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/>
15. Mulero CAV. Análise do consumo dos neurolépticos usados no tratamento de pacientes

- com transtorno esquizofrênico atendidos na rede de assistência a saúde mental do município de Santos-SP [Internet]. Santos: Universidade Católica de Santos; 2009 [cited 2020 Jun 2]. 90 p. Available from: <http://biblioteca.unisantos.br:8181/handle/tede/571>
16. Barbosa WB. Gastos com Antipsicóticos Atípicos, serviços ambulatoriais e hospitalares no tratamento da Esquizofrenia: Uma coorte de onze anos no Brasil [Internet]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2015 [cited 2020 Jun 2]. 115 p. Available from: <http://hdl.handle.net/1843/BUOS-AT3KU8>
 17. IBGE. Inflação [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 2]. p. 1. Available from: <https://www.ibge.gov.br/explica/inflacao.php>
 18. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Aripiprazole - Drug Usage Statistics 2007-2017 [Internet]. ClinCalc DrugStats Database. 2020 [cited 2020 Jun 2]. p. 1. Available from: <https://clinical.com/DrugStats/Drugs/Aripiprazole>
 19. McEvoy JP, Byerly M, Hamer RM, Dominik R, Swartz MS, Rosenheck RA, et al. Effectiveness of paliperidone palmitate vs haloperidol decanoate for maintenance treatment of schizophrenia: A randomized clinical trial. JAMA - J Am Med Assoc [Internet]. 2014 [cited 2020 May 13];311(19):1978–86. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4101890/>