

Custo-efetividade do uso associado de estabilizadores de humor e antipsicóticos atípicos na terapia de manutenção do transtorno bipolar no Sistema Único de Saúde

Cost-effectiveness of mood stabilizers and atypical antipsychotics in maintenance therapy of bipolar disorder in the Brazilian Unified Health System

Ivan Ricardo Zimmermann¹, Henry Dan Kiyomoto², Rodrigo Fernandes Alexandre³, Moacyr Roberto Cuce Nobre⁴, Maria Dolores Montoya Diaz⁵

Palavras-chave:

transtorno bipolar, antipsicóticos, antimaníacos, análise custo-benefício

RESUMO

Objetivo: Avaliar a custo-efetividade da associação de antipsicóticos atípicos e estabilizadores de humor na terapia de manutenção do transtorno bipolar no Sistema Único de Saúde (SUS). **Métodos:** Assumindo os custos diretos na perspectiva do SUS, construiu-se um modelo de Markov com as transições entre eutímia, mania, depressão, descontinuação e morte. Dados foram obtidos de ensaios clínicos, coortes prospectivas e bases assistenciais do SUS (valores correntes de 2015). Com uma coorte hipotética ($n = 2000$, idade = 40 anos), foram simulados ciclos trimestrais no horizonte de até 30 anos (ou efetividade < 1 dia em remissão). Adotaram-se taxas de desconto, correção de meio de ciclo e análises de sensibilidade. **Resultados:** Os dados de eficácia permitiram apenas a análise da associação com a quetiapina. No horizonte temporal de 12 anos (48 ciclos), ocorreram 512 episódios agudos (depressão: 285, mania: 227) com a monoterapia de lítio ou valproato e 306 com associação de quetiapina (depressão: 166, mania: 139). A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da associação com a quetiapina foi de R\$ 807,95 por mês adicional em remissão. A análise de sensibilidade demonstrou robustez do modelo, sendo a variação da dose e do preço da quetiapina seus maiores modificadores (amplitude da RCEI de R\$ 541,60 a R\$ 1.770,05). **Conclusões:** A terapia de manutenção com a associação da quetiapina ao lítio ou valproato demonstrou ser potencialmente custo-efetiva. Considerando que o uso de antipsicóticos atípicos não é desprovido de riscos, a estratégia estudada pode ser uma alternativa terapêutica em populações específicas do SUS.

Recebido em: 22/05/2015. Aprovado para publicação em: 29/06/2015.

1. Analista de políticas sociais, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Ministério da Saúde, Brasília, DF.

2. Doutorando, Departamento de Medicina Preventiva, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP.

3. Coordenador, Coordenação Geral do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Ministério da Saúde, Brasília, DF.

4. Professor, Unidade de Epidemiologia Clínica, Instituto do Coração, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP.

5. Professora, Departamento de Economia, Faculdade de Economia Administração e Contabilidade, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP.

Nome da instituição onde o trabalho foi executado: Fundação Instituto de Pesquisas Econômicas – Fipe.

Financiamento da pesquisa: A pesquisa não recebeu financiamento. O artigo é baseado nos trabalhos desenvolvidos como atividade de conclusão do MBA em Economia e Avaliação de Tecnologias em Saúde da Fundação Instituto de Pesquisas Econômicas – Fipe, no ano de 2013.

Congressos onde o estudo foi apresentado: Os resultados preliminares do estudo foram apresentados, em formato de pôster, durante o ISPOR 16th Annual European Congress, em Dublin, Irlanda, em novembro de 2013 (disponível em: http://www.ispor.org/research_pdfs/45/pdffiles/PMH38.pdf#). Este, e demais resumos apresentados neste congresso, encontram-se publicados no Volume 16, Issue 7, da revista *Value in Health* (disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2013.08.1407>).

Autor correspondente: Ivan Ricardo Zimmermann - Esplanada dos Ministérios, Bloco G, 8º andar, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos – SCTIE, Ministério da Saúde – MS - Brasília, DF, CEP: 70058-900, Tel: 61 3315-3778/ Cel: 61 82693623, Email: ivanricardo@gmail.com.

Keywords:

bipolar disorder, antipsychotic agents, antimanic agents, cost-benefit analysis

ABSTRACT

Objective: To evaluate the cost-effectiveness of the combination of atypical antipsychotic and mood stabilizers in maintenance treatment of bipolar disorder in the Brazilian Unified Health System (SUS). **Methods:** Taking direct costs, from the perspective of SUS, we built a Markov model with transitions between the states: euthymia, mania, depression, discontinuation and death. Data were extracted from clinical trials, prospective cohorts and SUS databases (current values of 2015). In a hypothetical cohort (n = 2,000, age = 40 years), maintenance therapy was simulated over quarterly cycles through a timeframe up to 30 years (until effectiveness < 1 day in remission). Discount rates and half-cycle correction were applied and sensitivity analyses were run. **Results:** The efficacy data enabled to include only a combination with quetiapine in the analysis. After twelve years (48 cycles), there were 512 acute episodes (depression: 285, mania: 227) for monotherapy with lithium or valproate against 306 (depression: 166, mania 139) for the quetiapine combination. The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) for the quetiapine combination was R\$ 807.95 per additional month in remission. The sensitivity analysis demonstrated the model's robustness, while dosage and quetiapine-price variations had most impact in ICER (ranging from R\$ 541.60 to R\$ 1,770.05 per additional month in remission). **Conclusion:** Maintenance therapy with the combination of quetiapine and lithium or valproate seems to be cost-effective. As the use of atypical antipsychotics is also associated with risks, the studied strategy can be a therapeutic alternative for specific populations in SUS.

Introdução

O transtorno bipolar é uma condição psiquiátrica caracterizada por episódios de alteração do humor, como depressão e mania (tipo I) ou depressão e hipomania (tipo II) (Merikangas *et al.*, 2011). Esse transtorno possui caráter crônico com alto índice de recorrências, como ilustra o seguimento de uma coorte de 858 pacientes em remissão sintomática após um episódio agudo, no qual 416 (48,5%) destes indivíduos apresentaram recaída dentro de 2 anos (Perlis *et al.*, 2006). Assim, uma terapia de manutenção que busque prevenir os danos associados à recorrência de episódios agudos (mania, depressão ou misto), como a tentativa de suicídio e a incapacidade funcional, apresenta um papel definido (Rucci *et al.*, 2002; Souza, 2005).

Nesse aspecto, o tratamento de manutenção baseado na farmacoterapia associada à psicoterapia possui dados robustos, em que o uso de agentes estabilizadores de humor (lítio e anticonvulsivantes) e os antipsicóticos atípicos se destacam (Goodwin, 2009; Malhi *et al.*, 2010; Smith *et al.*, 2007). Apesar da busca comum de uso racional da monoterapia, em virtude da redução de riscos e custos associados ao uso de medicamentos, a opção do uso associado de um antipsicótico atípico à terapia com estabilizadores de humor possui relevância clínica, como nos casos de resposta inadequada à monoterapia (Goodwin, 2009).

Dados os constantes cenários de escassez de recursos, sejam eles monetários, humanos ou tecnológicos, a decisão sobre incorporar ou não tecnologias em sistemas de saúde universais, como o Sistema Único de Saúde (SUS), representa uma tarefa difícil. Aqui, avaliações econômicas que abordem sistemática e quantitativamente o valor relativo de diferentes estratégias, com base no levantamento dos custos e as con-

sequências dessas estratégias, podem representar um suporte valioso para as decisões (Drummond *et al.*, 2005).

Dados sobre a custo-efetividade do uso associado de antipsicóticos e estabilizadores de humor, no cenário brasileiro, poderiam subsidiar decisões sobre o uso de tecnologias no SUS. Dessa forma, a presente avaliação econômica buscou analisar a custo-efetividade do tratamento de manutenção do transtorno bipolar com o uso associado de antipsicóticos atípicos e estabilizadores de humor.

Métodos

Dados de eficácia

Após recuperação de 333 referências, em dezembro de 2012, na busca por estudos secundários sobre o uso de antipsicóticos na manutenção do transtorno bipolar nas bases da Biblioteca Cochrane, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), Medline (via PubMed) e Embase, com os descritores combinados relativos aos termos "bipolar" e "antipsicótico", foram selecionadas, de forma independente e pareada (IRZ, HDK), oito revisões sistemáticas para avaliação do texto completo (Beynon *et al.*, 2008; Brambilla *et al.*, 2003; Cipriani *et al.*, 2010; Fountoulakis & Vieta, 2008; Shukla & McAuley, 2001; Smith *et al.*, 2007; Soares-Weiser *et al.*, 2007; Vieta *et al.*, 2011). Dessas, somente uma continha a síntese de ensaios clínicos aleatórios que preenchem os critérios de seleção: o tratamento de manutenção de adultos com transtorno bipolar; com fármacos registrados no Brasil; com um seguimento mínimo de seis meses; que apresentasse algum efeito protetor tanto dos episódios de mania quanto de depressão. Após análise crítica com os critérios propostos pelo instrumento *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews* (AMSTAR), a revisão foi considerada adequada (Vieta *et al.*, 2011).

Por terem sido incluídos dados publicados até maio de 2010, realizou-se uma busca complementar nas bases Medline (via PubMed), *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), Embase e Lilacs, com variações dos termos de busca combinados “Bipolar Disorder” AND “Antimanic Agents” AND “Antipsychotic Agents”, associados a filtros para recuperação de artigos de ensaios clínicos controlados aleatórios (Higgins & Green, 2011). Apesar da busca complementar, atualizada até maio de 2015, não foram localizados estudos adicionais à revisão de Vieta *et al.* (2011) que preenchessem os referidos critérios de seleção. Portanto, foram recuperados os relatos originais dos ensaios clínicos (Tabela 1) para posterior análise crítica e extração dos dados de eficácia. Com base nos dados dos estudos apresentados, foi possível estimar o Risco Absoluto de eventos de mania, depressão e descontinuação. Dentre as definições dos eventos agudos constavam em ambos os ensaios clínicos (Suppes *et al.*, 2009; Vieta *et al.*, 2008), dentre outros critérios, a apresentação de escores ≥ 20 nas escalas *Young Mania Rating Scale* (YMRS) ou *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS) em duas avaliações consecutivas. Os desenhos desses estudos, assim como seus resultados, não permitiram o cálculo de riscos de episódios mistos. Tais eventos mistos foram classificados em mania ou depressão, de acordo com a predominância observada (Suppes *et al.*, 2009; Vieta *et al.*, 2008). Também não foi possível a estratificação de gravidade dos episódios de mania e depressão. Assim, para a posterior construção do modelo, foram considerados os dados de eficácia na prevenção de episódios de mania e depressão, bem como o risco de descontinuação.

Além dos dados disponíveis nos ensaios clínicos, dados de mortalidade foram recuperados de estudos observacionais de longo seguimento (mais de 10 anos). Com destaque, o estudo de Angst *et al.* (2002, 2005) apresentou de forma estratificada os dados de mortalidade dos pacientes em tra-

tamento de manutenção, com o seguimento de 406 indivíduos com transtornos de humor durante um período de 40 anos. Nesse estudo, os pacientes com transtorno bipolar, mesmo em tratamento, apresentaram 33% mais chance de morte quando comparados à população geral, sendo o suicídio e eventos cardiovasculares as causas de destaque para esse excesso (Angst *et al.*, 2002, 2005).

Com auxílio dos softwares *RevMan 5.1* e *OpenEpi 2.3*, foram realizadas metanálises dos dados dos ensaios clínicos (Suppes *et al.*, 2009; Vieta *et al.*, 2008), por meio do método Mantel-Haenszel com efeito aleatório, que permitiram estabelecer o Risco Absoluto de cada um dos eventos, além dos seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%) para posteriores análises de sensibilidade.

Estruturação do modelo

Por se adequar às avaliações de doenças crônicas e permitir a construção de modelos com interpretações práticas, mesmo em contextos complexos, optou-se pela construção de um modelo de Markov (Drummond *et al.*, 2005). Para a idealização do modelo foi realizada uma busca por estudos econômicos, diretrizes clínicas e revisões narrativas sobre diagnóstico, tratamento e prognóstico da manutenção do transtorno bipolar. A partir da adaptação de publicações prévias (Calvert *et al.*, 2006; Fajutrao *et al.*, 2009; McKendrick *et al.*, 2007; Soares-Weiser *et al.*, 2007) e com o auxílio do software *TreeAge Pro 2011*, foram adotados os estados de saúde de mania, depressão e eutímia. Além disso, com o intuito de simular melhor a realidade, foram adotados os estados de descontinuação – todavia, sem estratificação dos motivos, como efeitos adversos e falta de eficácia – e morte, conforme ilustra a sua representação simplificada na Figura 1.

As probabilidades de transição entre os estados de Markov foram calculadas com base nas recomendações e equações disponíveis no manual da Organização Mundial da

Tabela 1. Descrição dos estudos que fundamentaram os dados de eficácia, recuperados em revisão sistemática publicada

Publicação	Vieta <i>et al.</i> , 2008	Suppes <i>et al.</i> , 2009
Desenho	Ensaio clínico controlado, aleatório, duplo-cego	Ensaio clínico controlado, aleatório, duplo-cego
População	703 adultos, idade média de 42,1 anos, com transtorno bipolar do tipo I	623 adultos, idade média de 40,1 anos, com transtorno bipolar do tipo I
Intervenção	Quetiapina + lítio ou valproato	Quetiapina + lítio ou valproato
Comparação	Placebo + lítio ou valproato	Placebo + lítio ou valproato
Tempo de seguimento	24 meses	24 meses

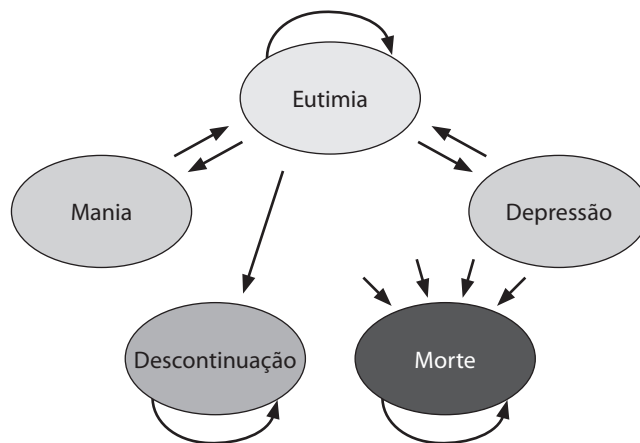


Figura 1. Ilustração dos estados de transição do modelo de Markov com as transições entre eutímia, mania, depressão, descontinuação e morte

Saúde (OMS) (Adam *et al.*, 2003). O período adotado de transição dos ciclos foi de três meses, por tornar a comparação adequada à realidade do SUS, já que antipsicóticos atípicos estão alocados no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), o qual exige o acompanhamento médico trimestral para a dispensação de medicamentos, de acordo com a Portaria GM/MS 1.554 de 30/07/2013.

Aplicando-se a conversão matemática, foram estimadas as probabilidades de transição do estado de eutímia para os estados de mania, depressão e descontinuação (Tabela 2). A probabilidade de manutenção da eutímia remete ao complementar das demais estimativas, incluindo a morte. Como pressuposto, assumiu-se que todo evento agudo (depressão ou mania) será tratado com sucesso, retornando ao estado de eutímia no ciclo seguinte ($p = 1,0$). A análise adotou o estado de descontinuação também como um estado absorvivo, ou seja, o paciente não retorna à terapia de manutenção em que foi alocado e seus desfechos subsequentes passam a ser desconsiderados na análise. Quanto à probabilidade de morte, os dados não permitiram a análise estratificada em relação aos episódios e eutímia, sendo adotado o excesso de 33% de mortalidade sem distinções nesses estados de saúde.

Tabela 2. Probabilidades de transição do estado de eutímia para os demais estados no modelo de Markov

Saída da eutímia	Estado destino		
	Depressão	Mania	Descontinuação
Quetiapina + Li/Val*	0,0146	0,0122	0,0853
Placebo + Li/Val	0,0417	0,0332	0,1450

*Lítio ou valproato de sódio

No que diz respeito à mensuração da efetividade no modelo, apesar de os ensaios clínicos serem comumente voltados ao tratamento e prevenção dos episódios de mania, estudos observacionais prospectivos (Judd *et al.*, 2005; Solomon *et al.*, 2010) demonstram que os episódios de depressão são mais frequentes, com maior duração e impacto na qualidade de vida que os episódios de mania. Dessa forma, o desfecho primário adotado no presente modelo foi de “tempo em remissão”, o qual considera tanto a capacidade de prevenir os episódios agudos, quanto as cargas diferenciadas da ocorrência de mania e depressão. Para tanto, foram contabilizados os períodos em que os indivíduos iniciam a remissão sintomática após os eventos agudos e permanecem no estado de eutímia, sendo este o estado de humor estável, sem mania ou depressão ativa e com recuperação da capacidade funcional. A prevenção de episódios agudos (mania ou depressão) também foi avaliada apenas como um desfecho secundário. A duração dos episódios agudos foi estabelecida a partir da duração mediana dos dados de coortes prospectivas (Solomon *et al.*,

2010), sendo assumida como uma ponderação entre 30 e 90 dias para os casos de mania e depressão, respectivamente.

Para as consultas e acompanhamentos, foram considerados os serviços dos Centros de Atenção Psicossocial (CAPS). Neles, a indicação da frequência do atendimento pela equipe multiprofissional – dentre eles, psiquiatra, psicólogo e enfermeiro – poderia ocorrer de três formas: intensivo, semi-intensivo e não intensivo. Para definir a frequência de consultas nos episódios agudos, buscou-se uma razão proporcional ao observado em estudos de perfil de funcionamento de CAPS, onde os usuários com transtornos de humor se dividem em atendimento intensivo (11%), semi-intensivo (34%) e não intensivo (54%) (Tomasi *et al.*, 2010). Dessa forma, o modelo assumiu que, durante o período de eutímia, os pacientes têm pelo menos um atendimento não intensivo, de modo a se adequar à renovação da continuidade do tratamento. Nos estados de mania e depressão, assumiu-se um total de 10 atendimentos intensivos (plano terapêutico diário), 12 semi-intensivos (plano terapêutico de três vezes por semana) e 3 não intensivos (plano terapêutico quinzenal). Além do atendimento em CAPS, a internação psiquiátrica, embora controversa, foi um recurso terapêutico considerado no contexto de pacientes com quadros graves. Na ausência de dados brasileiros sobre a frequência e duração das hospitalizações, foram coletados estudos internacionais, com destaque para um estudo retrospectivo dos custos associados à hospitalização em dois centros hospitalares na França e Espanha durante o ano de 2000 e 2003, respectivamente, nos quais a ocorrência de hospitalização foi estimada em 55,5% dos episódios de mania e 22,7% dos episódios de depressão (Gonzalez-Pinto *et al.*, 2010). Além disso, foi consultada a produção de Autorização de Internação Hospitalar (AIH) do estado de São Paulo, para validade externa, na base de dados do DATA-SUS, por meio da tabulação com o *software Tabwin* – abrangendo o período de janeiro a dezembro de 2011. Os dados revelaram uma duração média das internações de 17,5 e 18,4 dias nos episódios de mania e depressão, respectivamente.

Para determinar o horizonte temporal foi considerada a característica do transtorno bipolar ser um transtorno crônico com um tratamento contínuo, ou seja, havendo a necessidade do horizonte perfazer o seguimento dos pacientes ao longo da vida. Assim, para a morte foi adotada uma função de probabilidade tempo-dependente, em que o risco de morte não é estático e varia de acordo com a idade dos indivíduos. Para tanto, foram recuperados dados de mortalidade de acordo com o censo brasileiro de 2010, disponibilizado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), aos quais puderam ser aplicados os excessos de mortalidade do transtorno bipolar. Porém, as altas taxas de descontinuação e o excesso de mortalidade adotados no modelo implicariam uma redução expressiva da coorte hipotética em um curto período. Com o propósito de evitar o seguimento de uma

população residual sem resultados adicionais significativos, foi incluída no modelo uma condição lógica que interrompesse a simulação a partir do momento em que o ganho de efetividade nos ciclos fosse menor que um dia em remissão (uma efetividade de pouca relevância clínica para a comparação). Logo, o horizonte temporal adotado foi: o tempo necessário para que a efetividade incremental de uma das estratégias alcançasse valores sem relevância clínica (menos que um dia em remissão) ou o período próximo à expectativa de vida da população. Assumiu-se como pressuposto a idade média da população como 40 anos, de acordo com os dados dos ensaios clínicos incluídos (Suppes *et al.*, 2009; Vieta *et al.*, 2008). Apesar de algumas diretrizes recomendarem a manutenção por um período de cinco anos (National Collaborating Centre for Mental Health, 2006), diretrizes recentes recomendam um tratamento de forma contínua (The Management of Bipolar Disorder Working Group, 2010). Assim, com base nos dados de longo seguimento discutidos anteriormente, a adoção de um horizonte temporal de 30 anos estaria adequado para acompanhar essa população até a idade próxima da expectativa de vida de 70 anos no Brasil (Angst *et al.*, 2002, 2005).

Dados de custos

Para o presente estudo, foi adotada a perspectiva do pagador, restrita aos custos diretos para o SUS. Para cada estado de saúde, foram estimados os custos que poderiam implicar diferenças entre as alternativas. Para isso, foram consultadas avaliações econômicas publicadas, diretrizes e revisões narrativas sobre o tema (Fajutrao *et al.*, 2009; Goodwin, 2009; Lafer & Soares, 2005; Moreno *et al.*, 2005; National Collaborating Centre for Mental Health, 2006; Oliveira *et al.*, 2010; Smith *et al.*, 2007; Souza, 2005). As posologias adotadas para os antipsicóticos e estabilizadores de humor foram coerentes com os ensaios clínicos de que procederam os dados de eficácia (Suppes *et al.*, 2009; Vieta *et al.*, 2008).

Assim, no tratamento de manutenção, adotaram-se as doses diárias de 600 mg de quetiapina, 900 mg de lítio e 1250 mg de valproato. Essas doses são consistentes com as respectivas bulas técnicas e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde. Segundo os documentos consultados, além da avaliação e adequação das doses terapêuticas do medicamento de manutenção, um antipsicótico atípico pode ser adicionado aos estabilizadores de humor para o tratamento agudo da mania (The Management of Bipolar Disorder Working Group, 2010). Por apresentar uma relação de custos e disponibilidade mais favorável, a risperidona foi adotada no modelo sob a dose diária de 4 mg por curto prazo (Yatham *et al.*, 2003). Nos pacientes em que já se faz o uso associado de antipsicóticos e estabilizadores de humor, assumiu-se o uso adjuvante de benzodiazepíni-

cos (Moreno *et al.*, 2005; The Management of Bipolar Disorder Working Group, 2010). A posologia do clonazepam e lorazepam (que são os agentes mais estudados) foi convertida ao diazepam por estar disponível no SUS, assumindo-se a dose diária de 20 mg. Nos episódios depressivos, o tratamento adjuvante com antidepressivos inibidores da recaptção de serotonina, como a fluoxetina, apresenta resultados favoráveis (Tohen *et al.*, 2003), sendo assumido como opção terapêutica na dose diária de 40 mg em curto prazo (National Collaborating Centre for Mental Health, 2006).

Para definir a apresentação farmacêutica dos antipsicóticos, além de se avaliar a melhor adequação posológica e relação de preços praticados pelo Ministério da Saúde, foram consultados os dados de consumo no CEAF de modo a estabelecer a apresentação mais dispensada. Tal estratégia permitiu estabelecer um perfil preferencial das apresentações de quetiapina de 200 mg e risperidona de 2 mg. Sem dados de consumo disponíveis, as apresentações dos estabilizadores de humor, fluoxetina e diazepam foram adotadas de acordo com a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), observando a melhor adequação posológica e preços praticados pela administração pública, conforme consulta ao Banco de Preços em Saúde (BPS) nas aquisições dos últimos 6 meses.

Os exames laboratoriais e suas frequências foram estabelecidos de acordo com o preconizado em diretriz clínica do *National Institute for Health and Clinical Excellence* (National Collaborating Centre for Mental Health, 2006), e recomendações do PCDT de esquizofrenia do Ministério da Saúde – onde se recomendam exames na monitorização do uso de antipsicóticos. Para determinar os valores unitários dos exames laboratoriais, assim como as internações, foi consultado o Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS (SIGTAP). Já para os atendimentos em CAPS, foi adotada a dimensão do seu custo de oportunidade. Assim, adotando os valores de repasse do Ministério da Saúde, de acordo com a Portaria GM/MS 3.089, de 23/12/2011, e da contrapartida de 25% do estado ou Município para o custeio mensal de uma unidade de CAPS – II (unidade adequada para Municípios com população acima de setenta mil habitantes) e assumindo uma média de 30 atendimentos por dia (600 mensais), foi alcançado o custo de oportunidade de um atendimento no CAPS.

Todos os custos foram estabelecidos em valores correntes de 2015, não sendo necessárias correções pela inflação. A compilação dos dados de custo, de acordo com os componentes de cada estado, é demonstrada na Tabela 3. Agregando-se os componentes de custo, foram obtidos os custos trimestrais para cada paciente (Tabela 4). Foram adotadas taxas de desconto anuais de 3% aos custos e consequ-

Tabela 3. Resumo das estimativas dos componentes dos custos diretos

Variável de estudo	Custo unitário	Unidades por ciclo	Custo por ciclo	Fonte
Custos da manutenção				
Atendimento não intensivo	R\$ 68,93	1	R\$ 68,93	RAPS [*]
Quetiapina 200 mg (600 mg/dia)	R\$ 3,43	270	R\$ 926,10	DAF/MS [†]
Lítio 300 mg (900 mg/dia)	R\$ 0,09	135	R\$ 12,53	BPS [‡]
Valproato de sódio 250 mg (1250 mg/dia)	R\$ 0,16	225	R\$ 36,56	BPS
Exames laboratoriais				
Primeiro ciclo				
Glicemia	R\$ 1,85	1	R\$ 1,85	SIGTAP [§]
Perfil lipídico	R\$ 12,38	2	R\$ 24,76	SIGTAP
Lítio sérico	R\$ 2,25	2	R\$ 2,25	SIGTAP
Hemograma	R\$ 4,11	1	R\$ 4,11	SIGTAP
Função da tireoide	R\$ 8,96	1	R\$ 8,96	SIGTAP
Função hepática	R\$ 10,26	1	R\$ 10,26	SIGTAP
Ureia	R\$ 1,85	1	R\$ 1,85	SIGTAP
Creatinina sérica	R\$ 1,85	1	R\$ 1,85	SIGTAP
Eletrólitos	R\$ 5,55	1	R\$ 5,55	SIGTAP
Ciclos seguintes				
Glicemia	R\$ 1,85	0,25	R\$ 0,46	SIGTAP
Perfil lipídico	R\$ 12,38	0,25	R\$ 3,10	SIGTAP
Lítio sérico	R\$ 2,25	1	R\$ 2,25	SIGTAP
Hemograma	R\$ 4,11	1	R\$ 4,11	SIGTAP
Função da tireoide	R\$ 8,96	1	R\$ 8,96	SIGTAP
Função hepática	R\$ 10,26	1	R\$ 10,26	SIGTAP
Ureia	R\$ 1,85	1	R\$ 1,85	SIGTAP
Creatinina sérica	R\$ 1,85	1	R\$ 1,85	SIGTAP
Eletrólitos	R\$ 5,55	1	R\$ 5,55	SIGTAP
Custos da mania				
Terapia de manutenção	-	-	-	
Atendimento intensivo	R\$ 68,93	10	R\$ 689,30	RAPS
Atendimento semi-intensivo	R\$ 68,93	12	R\$ 827,16	RAPS
Atendimento não intensivo	R\$ 68,93	3	R\$ 206,79	RAPS
Diazepam 10 mg (20 mg/dia)	R\$ 0,04	60	R\$ 2,48	BPS
Risperidona 2 mg (4 mg/dia)	R\$ 0,23	60	R\$ 13,55	DAF/MS
Internação	R\$ 57,00	17	R\$ 969,00	SIGTAP
Custos da depressão				
Terapia de manutenção	-	-	-	
Atendimento intensivo	R\$ 68,93	10	R\$ 689,30	RAPS
Atendimento semi-intensivo	R\$ 68,93	12	R\$ 827,16	RAPS
Atendimento não intensivo	R\$ 68,93	3	R\$ 206,79	RAPS
Fluoxetina 20 mg (40 mg/dia)	R\$ 0,04	180	R\$ 7,52	BPS
Internação	R\$ 57,00	18	R\$ 1026,00	SIGTAP

^{*}Rede de Atenção Psicossocial – Portaria GM/MS 3.089, de 23/12/2011; [†]Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos, Ministério da Saúde; [‡]Banco de Preços em Saúde – média dos preços registrados nos últimos 6 meses (consulta em 14/05/2015); [§]Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS; ^{||}Definido de acordo com o grupo de tratamento alocado.

Tabela 4. Custos por paciente em cada ciclo trimestral, de acordo com o estado de Markov

Estratégia	Eutímia		Mania		Depressão	
	Inicial	Seguinte	Hospitalização		Hospitalização	
			Sim	Não	Sim	Não
Associação	R\$ 1.080,00	R\$ 1.056,95	R\$ 3.751,68	R\$ 2.782,68	R\$ 3.813,72	R\$ 2.787,72
Monoterapia	R\$ 136,56	R\$ 127,29	R\$ 2.833,09	R\$ 1.864,09	R\$ 2.884,06	R\$ 1.858,06

ências, conforme recomendado em manual da OMS (Adam *et al.*, 2003).

Análise de sensibilidade

Para a análise de sensibilidade, foram reunidas as variáveis com maiores incertezas e que poderiam ter impactos significativos na relação de custo-efetividade. Assim, os intervalos para as análises determinísticas em via única foram estabelecidos de acordo com: variações do IC95%, no caso das probabilidades de episódios agudos e descontinuação; recomendações metodológicas (Adam *et al.*, 2003), no caso da taxa de desconto; tempo mínimo de tratamento e expectativa de vida, no horizonte temporal; valores próximos do intervalo interquartil, na duração dos episódios agudos.

No caso específico do preço da quetiapina, por esse medicamento fazer parte de uma Parceria de Desenvolvimento Produtivo entre o Ministério da Saúde e o Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco (LAFEPE), a probabilidade de haver um aumento do preço seria baixa. Todavia, uma queda de 10% é possível ao longo dos anos seguintes com o acordo firmado. Apesar disso, adotou-se um limite superior equivalente à substituição da apresentação de 200 mg pela apresentação de 300 mg, que possui um preço menos vantajoso (R\$ 11,34).

Para as internações, adotou-se o intervalo de duração que refletisse a frequência observada em 70% das permanências registradas em AIH de episódios de mania e depressão no estado de São Paulo.

Para a mortalidade dos pacientes com transtorno bipolar, foi adotado como valor mínimo a mortalidade da população geral e, como valor máximo, o excesso de 64% de mortalidade nos episódios agudos. Na ausência de dados diretos, este referencial foi obtido de pacientes sem tratamento de manutenção (Razão de Mortalidade Padronizada: 2,18; $p < 0,05$) (Angst *et al.*, 2002).

Todas as demais variáveis do modelo foram incluídas na análise de sensibilidade com intervalos de variação de 20% sobre a estimativa pontual do caso base.

Resultados

Análise de custo-efetividade

Após um total de 12 anos, equivalente a 48 ciclos, a efetividade em ambos os grupos atingiu menos de um dia em remissão ($< 0,03$ meses), restando apenas 1 indivíduo no estado de eutímia na coorte da monoterapia e 13 indivíduos em eutímia na coorte da associação com quetiapina. Todos os demais indivíduos deixaram as coortes por descontinuação ou morte. Portanto, o período de 12 anos foi adotado como horizonte de análise dos custos e consequências do caso base. Como esperado, o risco de descontinuação teve importante papel na curva de sobrevivência dos indivíduos em tratamento, tanto no grupo da associação quanto na monoterapia. Entretanto,

o perfil do seguimento dessas coortes demonstrou uma acentuação das perdas no grupo da monoterapia (Figura 2).

Na análise final, a monoterapia apresentou um custo total de R\$ 1.851,94 para o retorno de aproximadamente 18,5 meses em remissão, enquanto que na associação com quetiapina o resultado foi de R\$ 11.560,59 por 30,5 meses em remissão (Figura 3). Assim, aplicando esses resultados no cálculo da RCEI, a associação da quetiapina apresenta um custo de R\$ 807,95 por mês adicional em remissão, comparada à monoterapia com lítio ou valproato (Tabela 5).

O seguimento hipotético de 1.000 indivíduos em cada grupo refletiu 512 episódios agudos com a monoterapia

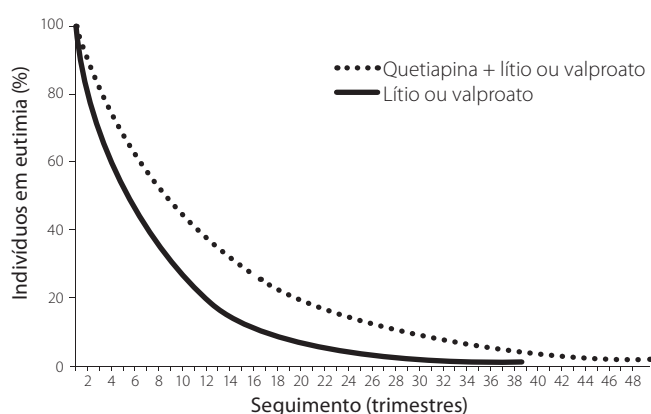


Figura 2. Perfil da manutenção da eutímia de acordo com a estratégia de tratamento

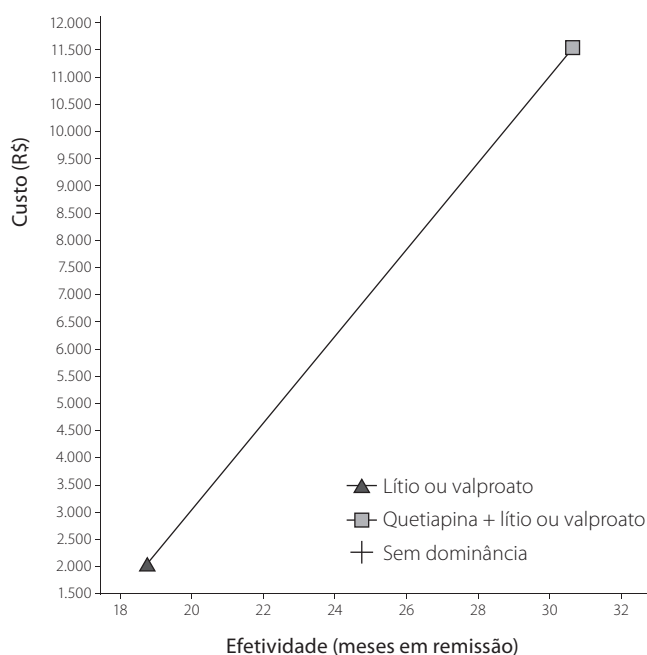


Figura 3. Relação de custo-efetividade de acordo com o tratamento de manutenção adotado

Tabela 5. Custos e consequências de acordo com a estratégia de tratamento adotada ao longo do seguimento de 12 anos

Estratégia de tratamento	Custo (R\$)	Efetividade (meses em remissão)	Custo incremental (R\$)	Efetividade incremental (meses em remissão)	Custo incremental/Efetividade incremental (R\$/meses em remissão)
Lítio ou valproato	1.851,94	18,50	-	-	-
Quetiapina + lítio ou valproato	11.560,59	30,51	9.708,65	12,02	807,95

(285 de depressão e 227 de mania) e 306 com a associação da quetiapina (166 de depressão e 139 de mania). Como detalhado na Tabela 6, em termos de prevenção de episódios agudos, a associação com quetiapina evitou a ocorrência de 206 episódios agudos em comparação à monoterapia. Especificamente, foram evitados 88 episódios de mania e 119 de depressão. Também foram evitadas 13 descontinuações com a quetiapina. Como desfecho secundário, a combinação com quetiapina gerou uma RCEI de R\$ 2.389,30 por cada episódio agudo adicional evitado.

Tabela 6. Comparação de eventos adversos observados no seguimento hipotético de 12 anos entre os tratamentos

Eventos	Quetiapina + Li/Val* (n = 1000)	Placebo + Li/Val (n = 1000)
Episódios agudos	306	512
Mania	139	227
Com hospitalização	77	126
Sem hospitalização	62	101
Depressão	166	285
Com hospitalização	38	65
Sem hospitalização	129	220
Descontinuação	911	924
Morte	76	76
Total	1904	2536

*Lítio ou valproato de sódio

Análise de sensibilidade

O modelo se apresentou robusto em relação à maioria das variáveis nas análises de sensibilidade. Entretanto, a incerteza de sete variáveis (Figura 4) refletiu um impacto considerável na estimativa da RCEI. Adotando a amplitude dos resultados dessas variáveis, a RCEI da associação da quetiapina com lítio ou valproato estaria dentro de um intervalo de R\$ 541,60 a R\$ 1.770,05 por mês adicional em remissão (Tabela 7).

Discussão

As evidências obtidas após busca e seleção da literatura sugerem a quetiapina associada ao lítio ou valproato como

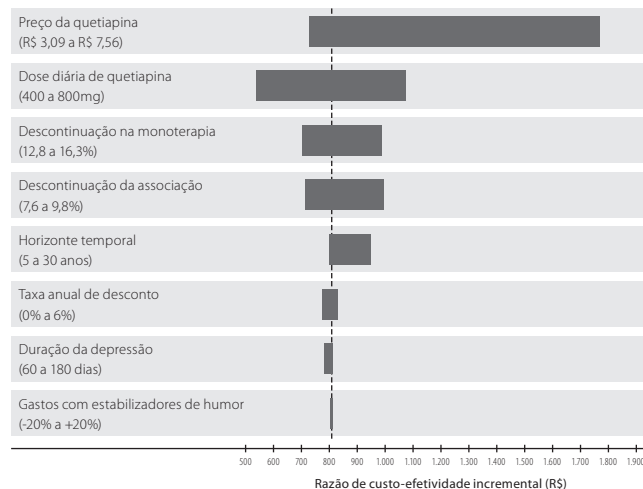


Figura 4. Gráfico em tornado das variáveis de maior impacto nas análises de sensibilidade em via única

Tabela 7. Razão de custo-efetividade incremental de acordo com as variações na análise de sensibilidade

Variável	Intervalo de análise	Amplitude da RCEI	
		mínimo	máximo
Preço da quetiapina	R\$ 3,09 a R\$ 7,56	R\$ 729,74	R\$ 1.770,05
Dose diária de quetiapina	400 a 800 mg	R\$ 541,60	R\$ 1.074,29
Descontinuação na monoterapia	12,79 a 16,32%	R\$ 701,90	R\$ 992,40
Descontinuação na associação	7,63 a 9,8%	R\$ 717,78	R\$ 997,40
Horizonte temporal	5 a 30 anos	R\$ 798,93	R\$ 949,08
Taxa anual de desconto	0 a 6%	R\$ 779,15	R\$ 837,23
Duração da depressão	60 a 180 dias	R\$ 785,08	R\$ 815,87
Gasto com estabilizadores de humor	-20 a + 20%	R\$ 804,79	R\$ 811,10

uma opção terapêutica eficaz, tanto na prevenção de episódios de mania quanto de depressão no transtorno bipolar (Suppes *et al.*, 2009; Vieta *et al.*, 2008). O modelo apresentado reflete os ganhos em efetividade, no que diz respeito ao tempo em remissão dos sintomas nos pacientes

com transtorno bipolar, quando comparado à terapia única com lítio ou valproato. Esses achados são consistentes com estudos econômicos semelhantes (Fajutrao *et al.*, 2009).

Quanto à viabilidade econômica desta estratégia, levando-se em conta o desafio de se estabelecer um limiar de disposição a pagar, um parâmetro que pode nortear tal discussão é o retorno econômico do indivíduo em eutímia, considerando a sua absorção pelo mercado de trabalho. Assim, apenas com caráter ilustrativo, adotando o salário médio do brasileiro como R\$ 2.104,16 (estimativa do IBGE em 2014), o investimento de R\$ 807,95 por mês adicional em eutímia implicaria um retorno social mínimo de aproximadamente R\$ 1.200,00. Mesmo não sendo possível estabelecer a atratividade desse investimento, tal valor sugere a potencial viabilidade dos gastos adicionais com a associação de quetiapina.

Destaca-se que a construção de um modelo econômico seguiu um estrito rigor metodológico, tendo suporte em recomendações consolidadas internacionalmente (Adam *et al.*, 2003; Drummond *et al.*, 2005). Em todos os passos, houve o cuidado em torná-lo o mais transparente possível e próximo da realidade do SUS, de modo a permitir a melhor interpretação e aplicação de seus resultados.

Apesar de terem sido abordadas análises de sensibilidade, o presente estudo também possui limitações a serem consideradas na sua interpretação. Os estados de humor do transtorno bipolar são acompanhados de vários graus de sintomas de mania, depressão e prejuízos funcionais. Essa distinção, assim como a possibilidade de estados mistos, não foi adotada no modelo. Entretanto, embora os instrumentos diagnósticos separem hipomania, mania e estados mistos, muitas vezes pode ser difícil discriminá-los de forma confiável (Moreno *et al.*, 2005). Assim, foram considerados na análise os episódios mais característicos, frequentes e incapacitantes (Moreno *et al.*, 2005; Souza, 2005). A mortalidade foi a única variável analisada com uma função tempo-dependente, ou seja, variáveis como o risco de mania e depressão foram mantidas constantes. Porém, a incerteza sobre aumentar o risco dos eventos no decorrer dos anos conforme o número de eventos ocorridos (Solomon *et al.*, 2010) ou de reduzi-lo conforme o maior espaço de tempo entre sua recorrência e consequências (Dutta *et al.*, 2007), torna difícil um consenso sobre a necessidade de diminuir ou aumentar a eficácia das intervenções ao longo dos anos. As intervenções não-farmacológicas foram incluídas apenas na composição dos custos. Entretanto, estudos demonstram a eficácia dessas intervenções, como o caso da psicoeducação (Parikh *et al.*, 2012). Esses dados de eficácia não foram incluídos pela impossibilidade de estabelecer diferenças entre os grupos aqui comparados e, assim, determinar os seus impactos. Por fim, o modelo pode ser deficiente por não incluir um desfecho em qualidade de vida, já que indivíduos com

transtorno bipolar referem um impacto negativo substancial na sua qualidade de vida (IsHak *et al.*, 2012).

Conclusões

As evidências disponíveis demonstram que a associação do antipsicótico atípico quetiapina aos estabilizadores de humor lítio ou valproato é mais efetiva que a monoterapia com lítio ou valproato na prevenção de mania e depressão no transtorno bipolar. No modelo de Markov aqui construído, a associação sugere ser uma alternativa custo-efetiva nas populações estudadas. Entretanto, o uso de antipsicóticos atípicos não é desprovido de riscos adicionais. Assim, o uso combinado da quetiapina pode se apresentar como uma alternativa terapêutica em populações específicas, como em indivíduos com resposta inadequada à monoterapia com os estabilizadores de humor.

Agradecimentos

Os autores agradecem a oportunidade de estudo da Economia da Saúde proporcionada pelo Hospital Alemão Oswaldo Cruz em parceria com o Ministério da Saúde e ao professor Marcus Tolentino Silva pelo auxílio na construção e revisão dos modelos.

Referências bibliográficas

- Adam T, Baltussen R, Tan Torres T, Evans D, Hutubessy R, Acharya A, et al. Making Choices in Health: WHO Guide to Cost-Effectiveness Analysis. Geneva: World Health Organization; 2003.
- Angst F, Stassen HH, Clayton PJ, Angst J. Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34-38 years. *J. Affect. Disord.* 2002;68(2-3):167-81.
- Angst J, Angst F, Gerber-Werder R, Gamma A. Suicide in 406 mood-disorder patients with and without long-term medication: a 40 to 44 years' follow-up. *Arch. Suicide Res.* 2005;9(3):279-300.
- Beynon S, Soares-Weiser K, Woolacott N, Duffy S, Geddes JR. Psychosocial interventions for the prevention of relapse in bipolar disorder: systematic review of controlled trials. *Br. J. Psychiatry.* 2008;192(1):5-11.
- Brambilla P, Barale F, Soares JC. Atypical antipsychotics and mood stabilization in bipolar disorder. *Psychopharmacology (Berl).* 2003;166(4):315-32.
- Calvert NW, Burch SP, Fu AZ, Reeves P, Thompson TR. The cost-effectiveness of lamotrigine in the maintenance treatment of adults with bipolar I disorder. *J. Manag. Care Pharm.* 2006;12(4):322-30.
- Cipriani A, Rendell J, Geddes JR. Olanzapine in the long-term treatment of bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *J. Psychopharmacol.* 2010;24(12):1729-38.
- Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2005.
- Dutta R, Boydell J, Kennedy N, VAN Os J, Fearon P, Murray RM. Suicide and other causes of mortality in bipolar disorder: a longitudinal study. *Psychol. Med.* 2007;37(6):839-47.

- Fajutrao L, Paulsson B, Liu S, Locklear J. Cost-effectiveness of quetiapine plus mood stabilizers compared with mood stabilizers alone in the maintenance therapy of bipolar I disorder: results of a Markov model analysis. *Clin. Ther.* 2009;31 Pt 1:1456–68.
- Fountoulakis KN, Vieta E. Treatment of bipolar disorder: a systematic review of available data and clinical perspectives. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2008;11(7):999–1029.
- Gonzalez-Pinto AM, Dardennes R, de Zélicourt M, López P, Oliveros RG, Vieta E, et al. In-patient care costs of patients with bipolar I disorder: a comparison between two European centers. *J. Affect. Disord.* 2010;121(1-2):152–5.
- Goodwin GM. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition--recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J. Psychopharmacol.* 2009;23(4):346–88.
- Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Internet]. Version 5. The Cochrane Collaboration; 2011. Available from: www.cochrane-handbook.org.
- IsHak WW, Brown K, Aye SS, Kahloon M, Mobaraki S, Hanna R. Health-related quality of life in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2012;14(1):6–18.
- Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Leon AC, Solomon DA, et al. Psychosocial disability in the course of bipolar I and II disorders: a prospective, comparative, longitudinal study. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2005;62(12):1322–30.
- Lafer B, Soares MB de M. Tratamento da depressão bipolar. *Rev. Psiquiatr. Clínica.* 2005;32(supl 1):49–55.
- Malhi GS, Adams D, Berk M. The pharmacological treatment of bipolar disorder in primary care. *Med. J. Aust.* 2010;193(4 Supp):S24–30.
- McKendrick J, Cerri KH, Lloyd A, D'Ausilio A, Dando S, Chinn C. Cost effectiveness of olanzapine in prevention of affective episodes in bipolar disorder in the United Kingdom. *J. Psychopharmacol.* 2007;21(6):588–96.
- Merikangas KR, Jin R, He J-P, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2011;68(3):241–51.
- Moreno RA, Moreno DH, Ratzke R. Diagnóstico, tratamento e prevenção da mania e da hipomania no transtorno bipolar. *Rev. Psiquiatr. Clínica.* 2005;32(supl 1):39–48.
- National Collaborating Centre for Mental Health. *Bipolar Disorder: The Management of Bipolar Disorder in Adults, Children and Adolescents, in Primary and Secondary Care.* NICE Clin. Guidel. Leicester: British Psychological Society; 2006.
- Oliveira JL de, Silva Júnior GB da, Abreu KLS de, Rocha N de A, Franco LFLG, Araújo SMHA, et al. Lithium nephrotoxicity. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2010;56(5):600–6.
- Parikh S V, Zaretsky A, Beaulieu S, Yatham LN, Young LT, Patelis-Siotis I, et al. A randomized controlled trial of psychoeducation or cognitive-behavioral therapy in bipolar disorder: a Canadian Network for Mood and Anxiety treatments (CANMAT) study [CME]. *J. Clin. Psychiatry.* 2012;73(6):803–10.
- Perlis RH, Ostacher MJ, Patel JK, Marangell LB, Zhang H, Wisniewski SR, et al. Predictors of recurrence in bipolar disorder: primary outcomes from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am. J. Psychiatry.* 2006;163(2):217–24.
- Rucci P, Frank E, Kostelnik B, Fagiolini A, Mallinger AG, Swartz HA, et al. Suicide attempts in patients with bipolar I disorder during acute and maintenance phases of intensive treatment with pharmacotherapy and adjunctive psychotherapy. *Am. J. Psychiatry.* 2002;159(7):1160–4.
- Shukla VK, McAuley L. *Novel antipsychotics in patients with bipolar disorder: a systematic review.* Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA); 2001. Technology report no 16.
- Smith LA, Cornelius V, Warnock A, Bell A, Young AH. Effectiveness of mood stabilizers and antipsychotics in the maintenance phase of bipolar disorder: a systematic review of randomized controlled trials. *Bipolar Disord.* 2007;9(4):394–412.
- Soares-Weiser K, Bravo Vergel Y, Beynon S, Dunn G, Barbieri M, Duffy S, et al. A systematic review and economic model of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of interventions for preventing relapse in people with bipolar disorder. *Health Technol. Assess.* 2007;11(39):iii–iv, ix–206.
- Solomon DA, Leon AC, Coryell WH, Endicott J, Li C, Fiedorowicz JG, et al. Longitudinal course of bipolar I disorder: duration of mood episodes. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2010;67(4):339–47.
- Souza FG de M e. Tratamento do transtorno bipolar – Eutímia. *Rev. Psiquiatr. Clínica.* 2005;32(supl 1):63–70.
- Suppes T, Vieta E, Liu S, Brecher M, Paulsson B. Maintenance treatment for patients with bipolar I disorder: results from a north american study of quetiapine in combination with lithium or divalproex (trial 127). *Am. J. Psychiatry.* 2009;166(4):476–88.
- The Management of Bipolar Disorder Working Group. *Clinical Practice Guideline: Management of Bipolar Disorder in Adults (BD).* Washington: U.S. Department of Veterans Affairs; 2010. 64.
- Tohen M, Vieta E, Calabrese J, Ketter TA, Sachs G, Bowden C, et al. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2003;60(11):1079–88.
- Tomasi E, Facchini LA, Piccini RX, Thumé E, Silva RA da, Gonçalves H, et al. [The effectiveness of psychosocial care centers for the mentally ill in a medium-sized city in southern Brazil: a stratified analysis]. *Cad. Saude Publica.* 2010;26(4):807–15.
- Vieta E, Günther O, Locklear J, Ekman M, Miltenburger C, Chatterton M Lou, et al. Effectiveness of psychotropic medications in the maintenance phase of bipolar disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2011;14(8):1029–49.
- Vieta E, Suppes T, Eggens I, Persson I, Paulsson B, Brecher M. Efficacy and safety of quetiapine in combination with lithium or divalproex for maintenance of patients with bipolar I disorder (international trial 126). *J. Affect. Disord.* 2008;109(3):251–63.
- Yatham LN, Grossman F, Augustyns I, Vieta E, Ravindran A. Mood stabilisers plus risperidone or placebo in the treatment of acute mania. International, double-blind, randomised controlled trial. *Br. J. Psychiatry.* 2003;182:141–7.