

# Avaliação econômica da paliperidona ER para tratamento da esquizofrenia no contexto do Sistema Único de Saúde

*Economic evaluation of paliperidone ER for the treatment of schizophrenia in the context of Brazilian Public Health Care System*

Roberta Benitez Freitas Passos<sup>I</sup>, Camila Pepe Ribeiro de Souza<sup>I</sup>, Maria Lúcia Pereira<sup>II</sup>

## Palavras-chave:

esquizofrenia, custos e análise de custo, paliperidona, agentes antipsicóticos

## Keywords:

schizophrenia, costs and cost analysis, paliperidone, antipsychotic agents

## RESUMO

**OBJETIVO:** Avaliar a custo-efetividade da paliperidona ER comparada à olanzapina, quetiapina e ziprasidona, no tratamento de pacientes com esquizofrenia, sob perspectiva do Sistema Único de Saúde. **MÉTODOS:** Foi elaborado um modelo analítico denominado árvore de decisão, sob perspectiva do Sistema Único de Saúde, no horizonte temporal de um ano. Os dados foram obtidos da literatura médica publicada, ensaios clínicos não publicados, DATASUS e painel de especialistas. O modelo considera apenas custos médicos diretos, obtidos dos Sistemas de Informações Ambulatoriais e Hospitalares e Banco de Preços do Ministério da Saúde. O desfecho clínico primário avaliado foi número de dias estáveis. **RESULTADOS:** A efetividade a longo prazo (número de dias estáveis em um ano) da paliperidona ER (280) foi semelhante à olanzapina (279) e melhor que a ziprasidona (272) e quetiapina (267). A paliperidona ER foi o braço de tratamento com o menor custo anual (R\$ 4.467), seguido pela ziprasidona (R\$ 4.514), olanzapina (R\$ 4.928) e, finalmente, pela quetiapina (R\$ 5.529). **CONCLUSÕES:** A paliperidona ER é *cost-saving*. A sua utilização pode resultar em menos dias de recaída e menor custo relacionado à atenção médica quando comparada à olanzapina, à quetiapina e à ziprasidona.

## ABSTRACT

**OBJECTIVE:** To perform a cost-effectiveness analysis of paliperidone ER versus olanzapine, quetiapine and ziprasidone, for the treatment of schizophrenia, from the Brazilian Public Healthcare System viewpoint. **METHODS:** A decision tree model was developed from the viewpoint of the Brazilian Public Healthcare System, using a 1 year time horizon. Published medical literature, unpublished clinical trials, public database information (DATASUS) and a clinical expert panel populated the model. The model includes only direct costs obtained from the Ambulatory and Hospital Information System and the Price Database of the Brazilian Ministry of Health. The primary clinical outcome was number of stable days. **RESULTS:** Long-term effectiveness (number of stable days in one year) of paliperidone ER (280) was similar to olanzapine (279) and better than ziprasidone (272) and quetiapine (267). Paliperidone ER was the treatment arm with lowest annual costs per patient (US\$ 1.909), followed by ziprasidone (US\$ 1.929), olanzapine (US\$ 2.106) and quetiapine (US\$ 2.362)<sup>1</sup>. **CONCLUSIONS:** Paliperidone ER was cost-saving. Its incorporation may result in a better clinical evolution, reflected in less relapse days, and lower health care cost when compared to olanzapine, quetiapine and ziprasidone.

1. 1US\$=R\$2,34

## Introdução

Embora a esquizofrenia afete apenas 1% da população adulta, é responsável pelo consumo de aproximadamente 1,6% a 2,6% dos recursos totais em saúde nos países desenvolvidos ocidentais (World Health Organization, 1997). No Brasil o custo direto total da esquizofrenia para o setor público, no Estado de São Paulo, em 1998, foi de R\$ 222 milhões (Leitão *et al.*, 2006). A internação representa a maior parte dos custos diretos (48,7% de internações temporárias e 30,5% de internações permanentes) (Leitão *et al.*, 2006).

Almond e colaboradores mostraram que a recaída é o principal fator responsável pelas hospitalizações e custos elevados (Almond *et al.*, 2004). A falta de adesão ao tratamento é crucial para tratamentos de longa duração e se associa com maior utilização de recursos, sendo um fator fundamental para utilização de serviços ambulatoriais e hospitalares (Knapp *et al.*, 2004).

Uma evidência científica da falta de adesão encontra-se no estudo CATIE (*Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness*), que comparou a eficácia dos vários antipsicóticos na prática clínica diária e mostrou que a escolha do tratamento da esquizofrenia deve ser adaptada às necessidades individuais de cada paciente, tendo-se em mente fatores tais quais: eficácia, perfil de tolerabilidade, fatores metabólicos de risco, tratamentos prévios e sintomas presentes (Lieberman, 2005).

Apesar da notável evolução observada com os diversos antipsicóticos atípicos a partir da década de 90, existe ainda uma lacuna a ser preenchida por medicações que conjuguem ótima eficácia sem comprometimento do perfil de tolerabilidade.

No Brasil, a Portaria SAS/MS no. 846, de 06 de novembro de 2002, recomenda que os antipsicóticos convencionais ou típicos sejam utilizados como primeira linha para o tratamento dos sintomas positivos da esquizofrenia (Portaria SAS/MS, 2002). Os antipsicóticos atípicos são reservados para pacientes refratários. Estes pacientes devem utilizar como primeira opção a risperidona e, no caso de falha, está indicada a clozapina como segunda opção terapêutica. Se houver falha novamente, são recomendados, como terceira opção, os outros antipsicóticos atípicos (olanzapina, quetiapina e ziprasidona).

A paliperidona ER constitui uma nova molécula e se trata do primeiro antipsicótico a ser comercializado sob a formulação OROS®, caracterizada por um sistema osmótico de liberação prolongada do princípio ativo ao longo do dia, trazendo notável tolerabilidade e benefícios na eficácia.

Esta nova apresentação sob a formulação OROS® permite redução das variações plasmáticas resultando em menos eventos adversos associados a picos plasmáticos (ex.: hipotensão ortostática e sedação), não sendo necessária titulação inicial da dose e possibilitando administração do medicamento em dose única diária (Kramer *et al.*, 2007).

Espera-se que a paliperidona ER possa ser uma alternativa

de terceira linha de tratamento, assim como os novos antipsicóticos atípicos (olanzapina, quetiapina e ziprasidona).

O presente estudo teve como objetivo avaliar se a paliperidona ER é custo-efetiva quando comparada à olanzapina, quetiapina e ziprasidona no tratamento de pacientes com exacerbação aguda da esquizofrenia, no cenário do Sistema Único de Saúde (SUS).

## Métodos

Foi desenvolvido um modelo analítico de decisão (árvore de decisão) descrevendo a evolução clínica dos pacientes com exacerbação aguda da esquizofrenia durante o período de um ano.

Modelos de análise de decisão clínica obedecem a uma sequência cronológica que inclui: identificação e estruturação do problema (árvore de decisão); parametrização do modelo de decisão (probabilidades de ocorrência dos desfechos, de acordo com análise crítica da literatura) e análise do modelo (estimativa dos custos, desfechos e riscos) (Hunink & Glasziou, 2001).

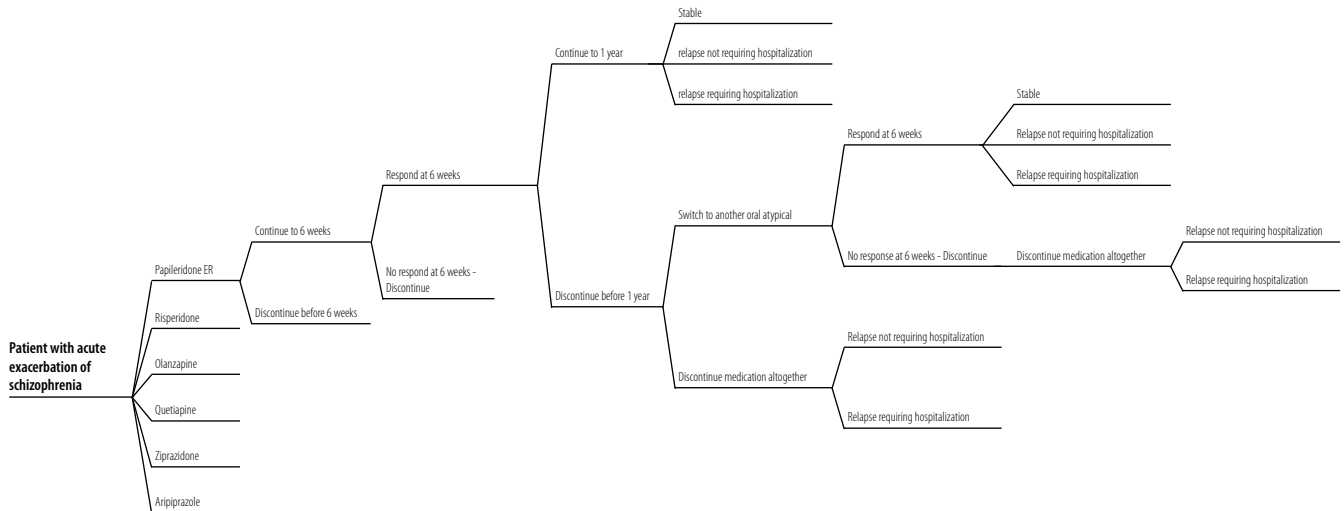
Conforme mostrado na Figura 1, no horizonte temporal de tratamento a longo prazo (1 ano), as variáveis clínicas de avaliação consistem no número de dias estáveis e número de dias de recidiva (com ou sem hospitalização). O modelo também contempla a taxa de descontinuação em seis semanas de tratamento e descontinuação no período de um ano.

Uma vez que não há ensaios comparando diretamente todas as opções terapêuticas, torna-se necessário comparar as taxas de resposta das opções terapêuticas por meio de um comparador comum (i.e, placebo). O desempenho dos antipsicóticos orais atípicos em relação a este comparador comum permite o ajustamento ou a "normalização" das taxas de resposta para cada antipsicótico atípico avaliado.

Três ensaios clínicos multicêntricos de fase III, duplo-cegos, randomizados, placebo-controlados, com duração de 6 semanas, avaliaram a eficácia da paliperidona ER na esquizofrenia aguda. O objetivo primário dos estudos foi avaliar a segurança e a eficácia de cinco doses fixas de paliperidona ER (3, 6, 9, 12 e 15 mg/dia) comparadas ao placebo. Os dados agrupados destes três estudos (excluindo-se os dados do braço de 15 mg, uma vez que esta dose não será comercializada no Brasil) foram empregados no modelo (Janssen Scientific Affairs). A taxa de resposta global da paliperidona ER foi determinada, ponderando-se cada uma das taxas de resposta das várias doses pelo número de pacientes randomizado para aquele braço do estudo.

A olanzapina também foi avaliada nos ensaios clínicos da paliperidona ER. Por isso, optou-se por utilizar os dados de eficácia da olanzapina provenientes da análise combinada dos ensaios clínicos da paliperidona ER.

O estudo selecionado para fornecer a taxa de resposta da quetiapina foi conduzido por Arvantis e colaboradores (Arvanitis & Miller, 1997). Dentre os ensaios clínicos realiza-



**Figura 1.** Árvore de decisão criada para a avaliação econômica da paliperidona ER no tratamento de pacientes com esquizofrenia apresentando uma exacerbação aguda.

dos, este foi escolhido, pois empregou doses semelhantes às empregadas na prática clínica de quetiapina e sua definição de resposta (> 30% de redução no BPRS com relação ao valor basal) é mais semelhante à definição empregada nos estudos da paliperidona ER (30% de redução na PANSS com relação ao valor basal). A taxa de resposta à dose de 750 mg/dia de quetiapina do estudo de Arvantis foi empregada como uma estimativa conservadora da eficácia da quetiapina.

O estudo de Daniel e colaboradores foi considerado a melhor fonte de dados relativos à taxa de melhora com ziprasidona, devido à duração do ensaio ser semelhante a dos estudos com a paliperidona ER e por empregar uma dose de ziprasidona semelhante àquela utilizada na prática clínica (de 80mg/dia e 160 mg/dia) (Daniel *et al.*, 1999).

As taxas de respostas de cada medicamento encontradas nos estudos clínicos precisaram ser normalizadas para serem utilizadas no modelo. Os estudos apresentaram as taxas de respostas de cada medicamento em relação ao placebo, assim para a padronização, selecionamos para ser o comparador comum a taxa de resposta do placebo no estudo que o comparou com o tratamento com a paliperidona ER (27,4%).

As taxas de descontinuação em seis semanas foram extraídas do estudo CATIE I (Lieberman *et al.*, 2005). Uma vez que a paliperidona ER não estava comercializada na ocasião deste estudo, ela não foi avaliada pelo mesmo. De forma conservadora, a sua taxa de descontinuação foi assumida como sendo igual à taxa de descontinuação da risperidona e olanzapina (15%). A taxa de descontinuação antes de completar um ano de tratamento, nos indivíduos que previamente responderam à medicação, foi obtida do estudo de Dossenbach e colaboradores (Dossenbach *et al.*, 2005). A taxa de descontinuação da paliperidona ER antes de 1 ano foi obtida através da análise combinada dos dados referentes à risperidona e olanzapina, e a taxa de descontinuação

da ziprasidona foi considerada igual à da quetiapina. As informações sobre o tempo em que o paciente permaneceu em uso da medicação antes de descontinuar foram obtidas dos estudos CATIE I e CATIE II (Lieberman *et al.*, 2005; Stroup *et al.*, 2006).

O modelo considerou que os pacientes que descontinuaram o medicamento devido à falta de eficácia ou intolerância, iniciam um novo antipsicótico. A probabilidade de troca para cada antipsicótico se baseou no *market share* estimado destes medicamentos dentro do Sistema Unico de Saúde no ano de 2007 (olanzapina: 60%; ziprasidona: 20%; quetiapina: 20%).

Assumiu-se ainda que os indivíduos que descontinuam a medicação por outra razão, param o tratamento e apresentam recaída ao longo de um ano.

As razões para descontinuação do tratamento foram obtidas do estudo CATIE I (Lieberman *et al.*, 2005) e do trabalho de Menzin *et al.* (Menzin *et al.*, 2003) Assim, foi considerado que entre os pacientes que descontinuam o tratamento, 36,3% o fazem devido à falta de eficácia, 18,1% o fazem devido à intolerância aos eventos adversos e 45,6% o fazem por outras razões.

O modelo assumiu que pacientes que não descontinuaram o tratamento no horizonte temporal de seis semanas apresentaram custos de medicação em todos os 42 dias analisados. Aos pacientes que descontinuaram antes de seis semanas foi atribuído o custo relativo a um mês de tratamento.

A ocorrência de recidiva foi definida como necessidade de hospitalização (recidiva com indicação de hospitalização) ou aumento nos escores *Clinical Global Impression – Schizophrenia - CGI-SCH* (recidivas sem necessidade de internação). A taxa de recaída entre os pacientes que previamente responderam ao tratamento foi extraída do estudo de Dossenbach e colaboradores, sendo considerada igual a 9,2% para recaídas requerendo hospitalização e 21,8% para recaídas não

requerendo hospitalização (Dossenbach *et al.*, 2005). Embora este estudo tenha relatado taxas de recidiva diferentes entre os antipsicóticos, uma taxa geral de recidiva foi empregada, uma vez que os pacientes não foram randomizados para os braços de tratamento e ao ajustar-se as taxas de recidivas de cada antipsicótico pelas covariáveis basais, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre as drogas.

Apenas as consequências econômicas de dois eventos adversos são consideradas: sintomas extrapiramidais (SEP) e ganho de peso clinicamente significativo (> 7% do peso corpóreo comparado ao peso basal). A proporção de pacientes que desenvolvem sintomas extrapiramidais (SEP) foi obtida do estudo CATIE I (Lieberman *et al.*, 2005). Embora os pacientes tenham participado do estudo por até 18 meses, a prática clínica revela que a incidência de SEP nos pacientes geralmente ocorre nas 6 primeiras semanas de tratamento, de modo que as taxas do estudo CATIE poderiam ser empregadas, apesar da diferença do horizonte temporal. O percentual referente à paliperidona ER foi conservadoramente assumido como igual à risperidona.

Em relação ao tratamento dos efeitos extrapiramidais, conforme painel de especialista, foi considerado que 30% dos pacientes recebem 6 mg de biperideno/dia, enquanto os 70% restantes fazem uso de 2 mg de biperideno/dia associado a 25 mg de prometazina/dia.

O percentual de indivíduos que apresentam ganho de peso clinicamente significativo também foi extraído diretamente do estudo CATIE I (Lieberman *et al.*, 2005), exceto para a paliperidona ER. Para esta medicação, a taxa de ganho de peso clinicamente significativo foi obtida multiplicando-se a taxa observada em 6 semanas com a paliperidona ER (obtida da análise combinada dos ensaios clínicos da paliperidona ER) pela razão entre o percentual de ganho de peso clinicamente significativo com olanzapina após observado no estudo CATIE I (Lieberman *et al.*, 2005) e a taxa observada com a olanzapina em 6 semanas relatada em bula.

A duração da hospitalização e os dados de custo unitário foram obtidos a partir do banco de dados DATASUS, tendo

como referência o ano de 2007. Os dados não disponíveis em outras fontes foram obtidos a partir de painel de especialista (i.e., utilização de recursos associada aos desfechos clínicos e eventos adversos, frequência de recidivas).

As doses utilizadas foram as doses diárias médias (WHO DDD), sendo da paliperidona ER igual a 6 mg, da olanzapina 10 mg, da quetiapina 400 mg e da ziprasidona 80 mg.

Os preços de aquisição da olanzapina, da quetiapina e da ziprasidona considerados no modelo equivalem ao preço máximo de venda ao governo (PMVG), que corresponde ao preço fábrica descontado os impostos (PIS/COFINS=12% e ICMS=18%) e aplicado o CAP (Coeficiente Aplicação Preços=24,60%).

O mesmo foi considerado para a paliperidona ER, uma vez que, estando ela incorporada no sistema público de saúde, entraria na lista positiva de medicamentos (assim como os comparadores) e teria a aplicação do CAP.

## Resultados

As taxas de respostas de cada medicamento extraídas dos estudos clínicos foram normalizadas para serem utilizadas no modelo. As fórmulas e as taxas de resposta normalizadas para cada antipsicótico são apresentadas na Tabela 1.

De acordo com o modelo de custo-efetividade, aproximadamente 70%-80% dos pacientes descontinuam o tratamento antipsicótico inicial antes de um ano. A olanzapina e a paliperidona ER mostraram os maiores valores de pacientes que continuaram o tratamento neste período (31,8%, olanzapina e 31,6% paliperidona ER), seguidos pela ziprasidona (22,3%) e quetiapina (18,8%). Os pacientes permanecem sem medicação antipsicótica atípica oral por aproximadamente 125 – 150 dias do ano (olanzapina= 125 dias; paliperidona ER = 124 dias; ziprasidona= 140 dias; quetiapina=150 dias).

As consequências clínicas relacionadas às recidivas na análise em um ano são mostradas na Tabela 5. Aproximadamente 40% dos pacientes tratados com antipsicóticos atípicos orais apresentam recidiva com indicação de internação

**Tabela 1.** Taxa de resposta dos antipsicóticos considerados no modelo

Comparador	Dose	Definição de resposta	Taxa de resposta ao placebo	Taxa de resposta ao atípico	Taxa de resposta	Referência
Paliperidona ER	3, 6, 9, & 12 mg/dia	Redução ≥ 30% na PANSS	27,4%	50,8%	50,8%	Janssen Scientific Affairs
Olanzapina	15 ± 2.5 mg/dia	Ponto médio de ≥ 20% e 40% de redução no BPRS	27,4%	50,1%	50,1%	Janssen Scientific Affairs
Quetiapina	750 mg/dia	Redução ≥ 30% no BPRS	35,0%	49,0%		Arvantis & Miller, 1997
Ziprasidona	80 -160 mg/dia	Redução ≥ 30% na PANSS	17,6%	29,9%		Daniel <i>et al.</i> , 1999

**Tabela 2.** Frequência e duração da recidiva por paciente que apresentou recidiva no período de um ano

Característica da Recidiva	Recidivas com Indicação de Hospitalização	Recidivas sem Necessidade de Internação
Frequência (média)	2,25	1,75
Descontinuação precoce	3,00	2,00
Descontinuação tardia	1,50	1,50
Duração (média) – dias	67,80	25,0
Descontinuação precoce – dias	67,80	25,0
Descontinuação tardia – dias	67,80	25,0

**Tabela 3.** Utilização de recursos por paciente

Recurso	Período Estável <sup>1</sup>	Recidiva com Indicação de Hospitalização <sup>2</sup> (Leitão et al. , 2006)	Recidiva sem Necessidade de Internação <sup>†</sup> (Leitão et al. , 2006)
Diárias de hospitalização	0,0	67,8	0,0
Visitas ao hospital-dia	0,0	9,7	3,6
Atendimentos em emergência	0,0	1,0	1,0
Consultas médicas	0,3	1,0	1,0
Consulta a clínicas de saúde mental	0,8	0,0	3,6
Consultas de cuidado domiciliar (Home Care)	0,0	0,0	0,0
Consulta para terapia em grupo/social	0,0	9,7	0,0
Consulta com nutricionista	0,0	0,0	0,0

**Tabela 4.** Preço Máximo de Venda ao Governo para cada medicamento

Medicamento	Custo unitário por comprimido (PMVG)
Paliperidone ER – 6mg	R\$ 7,33
Olanzapine – 10mg	R\$ 9,76
Quetiapine – 400mg	R\$ 13,66
Ziprasidone – 80mg	R\$ 6,19

em um ano, enquanto, neste mesmo período, aproximadamente 45% dos pacientes apresentam recidiva sem necessidade de internação. A paliperidona ER e a olanzapina são os antipsicóticos que proporcionam o maior número de dias estáveis no período de um ano (paliperidona ER= 280 dias, olanzapina=279 dias), seguidas pela ziprasidona (272 dias) e quetiapina (267 dias), respectivamente.

Os custos anuais médios envolvidos no tratamento de acordo com cada consequência clínica são demonstrados no Gráfico 1.

O braço de tratamento com o menor custo total é o da

paliperidona ER, seguido pela ziprasidona, olanzapina e, finalmente, pela quetiapina. Quase metade dos custos é decorrente da hospitalização, seguida pelos custos com medicação, consultas com hospital dia, consultas de saúde mental, consultas a terapia em grupo/social, consultas médicas ambulatoriais e consultas em emergência.

Em um ano de tratamento, entre 50% e 60% dos custos totais globais são devido ao tratamento de recidivas, sendo este custo relacionado basicamente aos gastos de recidivas com necessidade de internação. As recidivas sem necessidade de internação têm pouco impacto neste percentual.

A paliperidona ER proporciona o maior número de dias estáveis e acarreta em menor custo, conforme mostra o Gráfico 2. No outro extremo, a quetiapina apresenta o maior custo e

menor número de dias estáveis ao longo de um ano. A olanzapina e a ziprasidona se encontram numa situação intermediária. Portanto, a análise de custo-efetividade revela que a paliperidona ER é a estratégia terapêutica dominante, uma vez que apresenta a melhor efetividade e o menor custo.

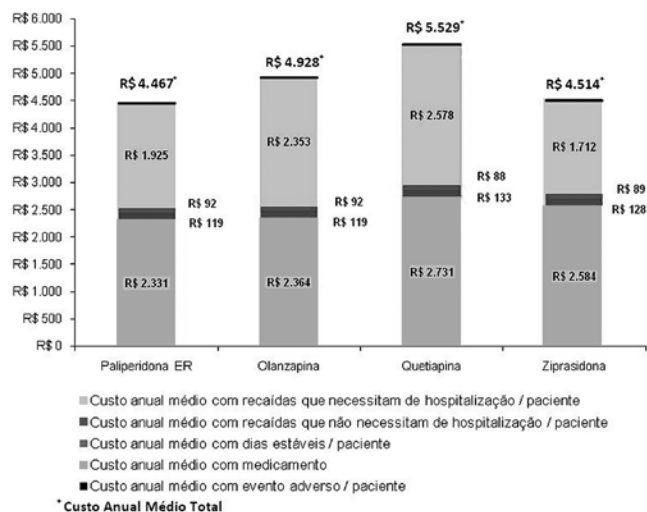
## Discussão

A análise econômica demonstra que a paliperidona ER constitui uma nova e boa alternativa para o tratamento de pacientes com esquizofrenia no Sistema Único de Saúde. A paliperidona ER apresenta melhor efetividade (número de dias estáveis) com menor custo. A redução de custo, comparada aos outros tratamentos antipsicóticos se deve principalmente ao custo de tratamento e à redução da necessidade de hospitalização.

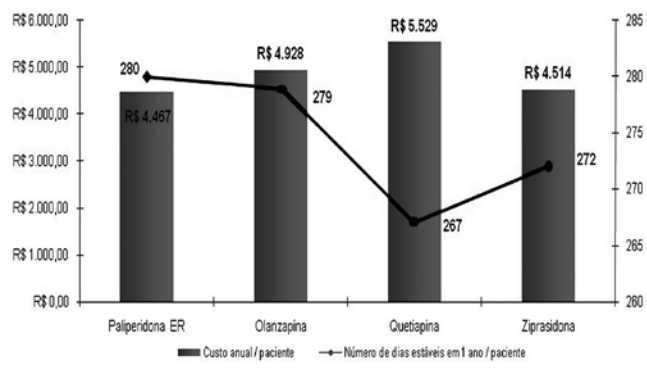
Foram utilizadas as evidências de melhor qualidade disponível, tanto para as comparações econômicas quanto clínicas e os valores de custo foram retirados do banco de dados oficial do SUS (DATASUS). Todo esforço foi feito no sentido de incorporar a prática clínica diária.

**Tabela 5.** Consequências clínicas relacionadas a recidivas ao longo de 1 ano

	Paliperidona ER	Olanzapina	Quetiapina	Ziprasidona
% pacientes com recidiva e indicação de internação	37,5%	37,4%	42,7%	41,3%
% pacientes com recidiva sem necessidade de internação	46,2%	46,1%	50,7%	49,5%
Nº médio de recidivas/paciente	2,0	2,0	2,0	2,0
- Recidivas com indicação de internação	1,0	1,0	1,0	1,0
- Recidivas sem necessidade de internação	1,0	1,0	1,0	1,0
Nº médio de dias de recidiva /paciente	85	86	98	93
- Recidivas com indicação de internação	64	65	75	71
- Recidivas sem necessidade de internação	21	21	23	22
Nº de dias estáveis/paciente	280	279	267	272



**Gráfico 1.** Custos envolvidos no tratamento.



**Gráfico 2.** Relações entre o número de dias estáveis (efetividade) e custos relacionados a cada um dos antipsicóticos atípicos avaliados.

Uma possível limitação do estudo é que os dados de eficácia das drogas foram obtidos a partir de diferentes ensaios clínicos, pois não havia estudos que fizessem comparação direta entre todos os comparadores.

Contudo, um ensaio clínico que comparou a paliperidona ER à quetiapina, apresentado em forma de pôster no *20th Annual U.S. Psychiatric & Mental Health Congress*, Florida, demonstrou superioridade de eficácia da paliperidona ER comparada à quetiapina, corroborando os achados da presente avaliação econômica (Canuso *et al.*, 2007).

### Conclusões

A utilização da paliperidona ER resultará ao longo do tempo em menos dias de recaída e menor custo relacionado à atenção médica, quando comparada à olanzapina, à quetiapina e à ziprasidona.

Por conseguinte, a paliperidona ER é *cost-saving* no horizonte temporal de um ano e representa uma boa opção terapêutica para pacientes com esquizofrenia no cenário do Sistema Único de Saúde.

### Referências bibliográficas

Almond S, Knapp M, Francois C, Toumi M, Brugha T. Relapse in schizophrenia: costs, clinical outcomes and quality of life. *Br J Psychiatry* 2004;184:346-51.

Arvanitis LA & Miller BG. Multiple fixed doses of “Seroquel” (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo. *Biol Psychiatry* 1997; 42: 233-46.

Canuso C, Dirks B, Carothers J, Zhu Y, Kosik\_Gonzalez C. A double-blind, placebo-controlled trial of paliperidone ER and quetiapine in patients with a recent acute exacerbation of schizophrenia. Poster presented at the 20th Annual U.S. Psychiatric & Mental Health Congress; October 11–14, 2007; Orlando, Florida.

Daniel DG, Zimbhoff DL, Potkin SG, e cols Ziprasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a 6-week placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology* 1999; 20: 491-505.

Dossenbach M, Arango-Davila C, Silva Ibarra H, Landa E, Aguilar J, Caro O *et al.* Response and relapse in patients with schizophrenia treated with olanzapine, risperidone, quetiapine, or haloperidol: 12-month follow-up of the Intercontinental Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (IC-SOHO) study. *J Clin Psychiatry* 2005; 66(8): 1021-30.

- Hunink MGM, Glasziou PP. Decision making in health and medicine. Integrating the evidence and values. London: Cambridge University Press; 2001.
- Janssen Scientific Affairs. Estudos R076477-SCH-303, 304 e 305, Ortho-McNeil.
- Knapp M, King D, Pugner K, Lapuerta P. Nonadherence to antipsychotic medication regimens: associations with resource use and costs. *Br J Psychiatry* 2004;184:509-16.
- Kramer M, Simpson G, Maciulis V, Kushner S, Vijapurkar U, Lim P et al. Paliperidone extended-release tablets for prevention of symptom recurrence in patients with schizophrenia. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27: 6-14.
- Leitão RJ, Ferraz MB, Chaves AC, Mari JJ. Cost of schizophrenia: direct costs and use of resources in the state of São Paulo. *Rev Saúde Pública* 2006; 40: 304-9.
- Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *NEJM* 2005; 353(12): 1209-23.
- Menzin J, Boulanger L, Friedman M, MACKELL J, Loyd JR. Treatment adherence associated with conventional and atypical antipsychotics in a large state Medicaid program. *Psychiatr Serv* 2003; 54: 719-723.
- Portaria SAS/MS no. 846, de 06 de Novembro de 2002.
- Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, Swartz MS, Davis SM, Rosenheck RA et al. Effectiveness of olanzapine, risperidone and ziprasidone in patients with chronic schizophrenia following discontinuation of a previous atypical antipsychotic. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 611-622.
- World Health Organization - WHO. Schizophrenia and public health. Geneva; 1997.