

Tendência nos gastos com medicamentos neuropsiquiátricos em Minas Gerais, Brasil: há aumento da oferta de antiparkinsonianos?

Spending trends on neuropsychiatric drugs in Minas Gerais, Brazil: is the offer of anti-parkinson drugs increasing?

Liliany Mara Silva Carvalho (<https://orcid.org/0000-0003-0438-5174>)¹

Jessica de Castro Alves (<https://orcid.org/0000-0002-2153-4023>)¹

Tatiana Chama Borges Luz (<https://orcid.org/0000-0003-1323-3105>)¹

Abstract *Neuropsychiatric drugs are used for a wide variety of neurological and psychiatric conditions. This article aims to analyze the trend and determinants of public expenditure of these medicines in Minas Gerais, from 2010 to 2017. Data from the Integrated Materials and Services Administration System (SIAD) database were used to estimate volumes of acquisition and expenditure. A breakdown analysis was performed, and the list of purchased drugs was reviewed, and the Drug Utilization technique (DU90%) applied concerning anti-Parkinson drugs. Annual expenditure dropped by 36%, from R\$ 111.7 million in 2010 to R\$ 40.9 million in 2017, and the determinant factors were the falling prices and volume, associated with changes in the drug mix, which favored the acquisition, on average, of more expensive products. Higher levels of expenditure for anti-Parkinson drugs stand out, however, with a significant change in the list purchased. This study contributed to a better understanding of public spending on neuropsychiatric drugs. A reduced volume can increase the risk of shortages. Regarding anti-Parkinson drugs, there is no evidence to suggest an increased supply to the population.*

Key words *Pharmaceutical Care, Drug Expenditure, Supply, Central Nervous System Agents, Anti-Parkinson Agents*

Resumo *Medicamentos neuropsiquiátricos são utilizados para variadas condições neurológicas e psiquiátricas. O objetivo deste artigo é analisar evolução e determinantes dos gastos públicos com esses medicamentos em Minas Gerais de 2010 a 2017. Dados do Sistema Integrado de Administração de Materiais e Serviços (SIAD) foram usados para estimar volumes de aquisição e gastos. Realizou-se análise de decomposição e, para os medicamentos antiparkinsonianos foi avaliado o elenco adquirido, aplicando-se, ainda, a técnica de Drug Utilization (DU90%). O gasto anual diminuiu 36%, passando de R\$ 111,7 milhões em 2010 para R\$ 40,9 milhões em 2017, tendo como fatores determinantes a queda de preços e de volume, associada às mudanças do drugmix, optando-se pela aquisição de produtos, em média, mais caros. Destaca-se o aumento dos gastos para a classe dos antiparkinsonianos, porém, com significativa mudança no elenco adquirido. Esse estudo contribuiu para um melhor entendimento dos gastos públicos com medicamentos neuropsiquiátricos. A redução do volume pode elevar o risco de desabastecimento. Com relação aos antiparkinsonianos, não há evidências que sugiram aumento da oferta para a população.*

Palavras-chave *Assistência Farmacêutica, Gasto com Medicamentos, Oferta, Fármacos do Sistema Nervoso Central, Antiparkinsonianos*

¹ Instituto René Rachou, Fiocruz Minas. Av. Augusto de Lima 1715, Barro Preto. 30190-002 Belo Horizonte MG Brasil. dra.carvalholiliany@gmail.com

Introdução

Medicamentos neuropsiquiátricos são aqueles com ação no Sistema Nervoso Central (SNC). Esses produtos são indicados para o tratamento de variadas condições neurológicas e transtornos psiquiátricos¹, além de outras utilizações, como os anestésicos em procedimentos cirúrgicos. Seu uso tem sido cada vez mais intenso, em parte devido a fatores como envelhecimento das populações e a mudanças nos hábitos de vida, as quais estão levando a uma crescente prevalência de doenças crônicas não transmissíveis, como por exemplo, depressão, doença de Alzheimer e Parkinson².

Os estudos que avaliam os gastos com medicamentos neuropsiquiátricos em vários países têm apontado tendências de crescimento nas despesas. Nos Estados Unidos, por exemplo, observou-se um crescimento no gasto destes medicamentos de US\$ 5,5 bilhões no período de 2005 a 2009³. No Irã, medicamentos neuropsiquiátricos foram considerados um dos principais fatores de crescimento do mercado farmacêutico no período de 2011 a 2016, sendo responsável por um aumento de US\$ 188 milhões nos gastos⁴. Na França, em 2016, os medicamentos do SNC foram responsáveis por 36,6% do gasto total com medicamentos⁵. Há projeções de que em 2020 os medicamentos neuropsiquiátricos corresponderão a 31,6% e 26,0% do gasto total com medicamentos nos países desenvolvidos e em desenvolvimento, respectivamente⁶.

No Brasil, ainda são escassos os estudos sobre gastos públicos com medicamentos neuropsiquiátricos. Uma investigação de âmbito nacional, de 2007 a 2014, mostrou um gasto federal de US\$ 54,6 milhões de dólares com a aquisição desses medicamentos⁷.

No que tange aos gastos com as classes farmacológicas específicas desse grupo terapêutico, as informações são ainda mais escassas. Estudo de abrangência nacional revelou que os gastos com medicamentos anestésicos tiveram um aumento de 12,9 vezes entre 2006 e 2013, passando de US\$ 7,4 milhões para US\$ 20,2 milhões de dólares⁸. Já outro trabalho realizado em Minas Gerais entre 2010 e 2015 mostrou que os gastos com medicamentos antidepressivos, ansiolíticos e hipnótico-sedativos aumentaram 2,5 vezes no período, passando de R\$ 7,5 milhões para R\$ 18,7 milhões de reais⁹.

É importante ressaltar, no entanto, que enquanto os níveis de gastos com medicamentos neuropsiquiátricos são, até certo ponto conhe-

cidos, a composição desses gastos segundo as classes terapêuticas, os fatores determinantes e a evolução do gasto no tempo são menos compreendidos.

Em um contexto em que a necessidade de medicamentos neuropsiquiátricos é crescente e os recursos financeiros para garantir uma assistência terapêutica integral são finitos, compreender a dinâmica dos gastos públicos com esses medicamentos contribui para a alocação e gestão mais eficientes dos recursos financeiros disponíveis.

Enquanto estudo prévio investigou e identificou os determinantes dos gastos públicos com antidepressivos, ansiolíticos e hipnótico-sedativos⁹ este trabalho atualiza e expande a análise anterior, considerando um período de oito anos de avaliação dos gastos públicos efetuados na aquisição de medicamentos neuropsiquiátricos em Minas Gerais.

Os objetivos deste trabalho são, portanto, avaliar os gastos com medicamentos neuropsiquiátricos e, especificamente em relação aos antiparkinsonianos, investigar o elenco adquirido e seu impacto sobre os gastos efetuados.

Métodos

Contexto

O estado de Minas Gerais, situado na região Sudeste do Brasil, possui uma extensão territorial de 586.528,293 km² e 853 municípios, sendo o maior em número de municípios e o segundo em tamanho populacional do país (21.119.536)¹⁰. Em termos de desenvolvimento humano, o seu IDHM é de 0,731, ocupando a 9ª colocação no Brasil. No que tange à participação no Produto Interno Bruto Nacional (PIB) o estado encontra-se na terceira posição, totalizando em 2018 um valor de R\$ 598,5 bilhões de reais¹¹.

Em termos do perfil de saúde, Minas Gerais possui tripla carga de doenças, ou seja, há um forte predomínio de doenças crônicas e das condições ligadas à reprodução humana, coexistindo com as doenças infecciosas e parasitárias e causas externas¹². No período de 2010 a 2017, por exemplo, as principais causas de mortalidade no estado foram, nessa ordem, doenças do aparelho circulatório, neoplasias, doenças do aparelho respiratório e causas externas¹³. Resultados do projeto *Carga Global de Doenças* colocam o estado como dentre os mais afetados do país com relação à carga da doença de Chagas e dos transtornos mentais e decorrentes do uso de substâncias psicoativas¹⁴.

Delimitação e fonte de dados

O trabalho é parte de investigação *Estudo do abastecimento de medicamentos em Minas Gerais. Projeto Abastecer*¹⁵. Trata-se de um Estudo de Utilização de Medicamentos (EUM) longitudinal que objetiva investigar o abastecimento de medicamentos em Minas Gerais, por meio da avaliação das compras públicas desses produtos. O presente trabalho tem como foco específico as compras de medicamentos neuropsiquiátricos, que são aqueles com atuação no SNC.

A fonte de dados é o Sistema Integrado de Administração de Materiais e Serviços (SIAD), disponível sob demanda¹⁶. O SIAD tem por objetivo integrar a gestão de compras à gestão orçamentária, registrando as compras públicas realizadas e efetivamente entregues no âmbito da gestão estadual de Minas Gerais.

Para este estudo foram selecionadas, para o período de 2010 a 2017, as seguintes variáveis: nome e apresentação de cada medicamento neuropsiquiátrico; as quantidades adquiridas; preços unitários e ano da compra. Os medicamentos foram classificados utilizando-se o sistema ATC/DDD¹⁷ até o quinto nível (substância química) e selecionados os produtos da classe ATC “N” (Sistema Nervoso Central). Os medicamentos foram agregados segundo subgrupo terapêutico em: Anestésicos (N01), Analgésicos (N02), Antiepilépticos (N03), Antiparkinsonianos (N04), Psicodélicos (N05), Psicoanalépticos (N06) e Outras Drogas do Sistema Nervoso Central (N07). Para cada subgrupo foram estimados o número de substâncias químicas e de apresentações farmacêuticas.

Análise de dados

Os dados foram analisados por meio do software Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corporation, 2016) em duas etapas descritas a seguir.

Etapa 1. Medicamentos neuropsiquiátricos: avaliação dos gastos

Para estimar os volumes de aquisição, as quantidades compradas de cada medicamento, na apresentação farmacêutica correspondente, foram agregadas segundo unidades farmacêuticas (comprimidos, solução injetável, solução oral, tubetes, adesivos transdérmicos e outros). Para estimar o gasto, multiplicou-se o volume de cada medicamento pelo seu preço de aquisição corrigido pelo Índice de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA) para 31 de dezembro de 2017¹⁰.

Foram estimados os gastos e volumes totais anuais de medicamentos neuropsiquiátricos considerando os anos de 2010 a 2017 e os gastos e volumes totais anuais, totais acumulados e variações no período por subgrupos terapêuticos.

Em seguida, realizou-se análise de decomposição para avaliar os fatores determinantes da variação do gasto^{9,18}. O indicador da variação dos gastos (G) para uma determinada classe terapêutica/farmacológica é obtido a partir da multiplicação de seus três componentes: variação do preço (P), variação do volume (V) e variação do elenco adquirido ou *drugmix* (D). Considera-se, portanto, para realizar as estimativas, cada apresentação medicamentosa e o subgrupo terapêutico correspondente. Além disso, são adotados dois períodos de comparação, um de base e o final, que no caso foram os anos de 2010 e de 2017, respectivamente, por meio da seguinte fórmula:

$$G = P \times V \times D = \frac{\sum P_1 V_0}{\sum P_0 V_0} \times \frac{\sum V_1}{\sum V_0} \times \frac{(\sum P_1 V_1 / \sum V_1)}{(\sum P_1 V_0 / \sum V_0)}$$

Onde P0 = Preço médio ponderado por apresentação medicamentosa no período base; P1 = Preço médio ponderado por apresentação medicamentosa no período final; V0 = Volume comprado por apresentação medicamentosa no período base; V1 = Volume comprado por apresentação medicamentosa no período final.

Para cada subgrupo terapêutico, o componente “variação de preço” na fórmula é obtido por meio do somatório da multiplicação do preço médio ponderado de cada apresentação medicamentosa no período final (2017) pelo volume adquirido deste medicamento no período base (2010), dividido pelo somatório da multiplicação do preço médio ponderado das apresentações no período base (2010) pelo volume no período base (2010). Já o componente “variação de volume” é obtido pela divisão entre os volumes totais das apresentações medicamentosas no período final (2017) e no período base (2010). Por fim, para estimar o *drugmix*, ou seja, a variação do elenco adquirido, são mantidos fixos os valores de preço médio ponderado do período final (2017) e realizadas as operações matemáticas com as variáveis preço e volume conforme efetuado para os demais componentes, segundo a fórmula apresentada.

Os resultados da Análise de Decomposição são obtidos por classe terapêutica/farmacológica e os componentes P, V e D podem ter valores maiores, menores ou iguais a 1. Para interpretação desses resultados tem-se que se o valor for maior do que 1, o componente contribui positi-

vamente para o aumento do gasto; se for menor do que 1, o componente contribui para redução do gasto, e, se for igual a 1, o componente não contribui para a variação do gasto.

Etapa 2. Medicamentos antiparkinsonianos: impacto do elenco de medicamentos

A partir dos resultados obtidos na primeira etapa, considerando-se o aumento expressivo dos gastos com antiparkinsonianos (N04), assim como os fatores determinantes desse aumento terem sido redução acentuada de preço, aumento dos volumes de aquisição e mudança do *drugmix*, selecionou-se esse subgrupo para análises adicionais.

Inicialmente o volume de aquisição de cada medicamento foi caracterizado em Doses Diárias Definidas (DDD), considerando que há essa informação disponível para todos os medicamentos desse subgrupo no sistema ATC/DDD. A DDD é uma medida padrão que corresponde à dose diária média de manutenção de um medicamento quando usado na sua indicação principal¹⁷. Além disso, foram calculados os preços médios ponderados de aquisição para cada apresentação medicamentosa nos anos de 2010 e de 2017.

Utilizou-se o método *DrugUtilization 90%* (DU90%) para identificar os principais antiparkinsonianos em termos de volume de aquisição. Nessa análise, os produtos adquiridos no período são classificados por ordem decrescente de volume total adquirido, medido em DDDs¹⁹. Em seguida calcula-se a participação individual de cada um em relação ao volume total. Foram avaliados dois períodos de comparação, os anos de 2010 e de 2017.

Aspectos éticos

A presente investigação não envolve participantes humanos, espécimes ou amostras de tecidos, animais vertebrados ou embriões. Além disso, a pesquisa não envolve utilização de dados diretamente obtidos com participantes ou se baseia em informações identificáveis ou que possam acarretar riscos. Os dados utilizados nesse trabalho são provenientes de banco de dados secundários públicos de compras, advindos da administração estadual. Não há nenhuma situação de risco que necessite a adoção de procedimentos legais para a sua execução²⁰.

Resultados

Entre 2010 e 2017 foram aplicados R\$850,9 milhões de reais com a aquisição de mais de 4,3 milhões de unidades de medicamentos neuropsiquiátricos em Minas Gerais. Ao longo do período, os gastos anuais diminuíram 63,8%, passando de R\$ 111,7 milhões em 2010 para R\$ 40,9 milhões em 2017. Já o volume diminuiu 65,5% variando de 472 mil em 2010 a 163 mil em 2017 (Figura 1).

Foram adquiridas durante o período 168 substâncias químicas em 565 apresentações pertencentes às sete classes terapêuticas do SNC. Considerando todos os subgrupos terapêuticos adquiridos, apenas dois apresentaram aumento dos gastos, os antiparkinsonianos (N04) e os anestésicos (N01). Os antiparkinsonianos, em particular, foram a classe em que o gasto bruto mais cresceu no período, passando de R\$ 1,9 milhões em 2010 para R\$ 7,7 milhões em 2017, um aumento de 305,3%. Os anestésicos tiveram um crescimento mais modesto, passando de R\$ 2,0 milhões em 2010 para R\$ 3,5 milhões em 2017, um aumento de 75,0% (Tabela 1).

Os resultados da análise de decomposição estão apresentados na Tabela 2. Em termos gerais, o preço ($P=0,44$) e o volume ($V=0,35$) afetaram negativamente o gasto, já o *drugmix* ($D=2,27$) teve efeito positivo, mostrando redução geral do gasto em 2017 quando comparado a 2010 ($E=0,35$).

Houve aumento dos gastos apenas para os anestésicos ($G=1,77$) e antiparkinsonianos ($G=3,98$). Os anestésicos apresentaram índice positivo tanto para o volume ($V=1,67$) quanto para o *drugmix* ($D=1,18$). Os antiparkinsonianos também tiveram índices positivos para o volume ($V=8,27$) e *drugmix* ($D=1,77$).

Os resultados das análises específicas para a classe dos antiparkinsonianos estão apresentados na Tabela 3 e na Figura 2.

O elenco dos antiparkinsonianos mudou consideravelmente se comparados os anos de 2010 e 2017. No ano de 2010 foram adquiridos 5 fármacos em 10 apresentações farmacêuticas, enquanto que no ano de 2017 somaram-se 9 fármacos em 14 diferentes apresentações farmacêuticas.

Verifica-se que de modo geral o volume em DDDs adquiridos aumentou cerca de seis vezes, passando de 393,3 mil DDDs em 2010 para 2,7 milhões de DDDs em 2017. O maior incremento no volume foi observado para o medicamento biperideno na apresentação 2mg comprimido,

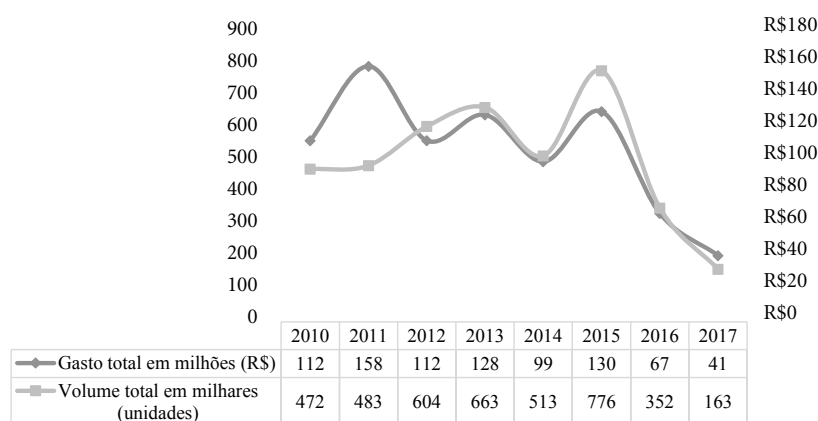


Figura 1. Gasto e volume totais anuais de medicamentos neuropsiquiátricos. Minas Gerais, 2010-2017.

Fonte: Elaborado pelas autoras.

Tabela 1. Subgrupos terapêuticos, gastos e volumes totais anuais, totais acumulados e variações no período. Minas Gerais, 2010-2017.

Subgrupo terapêutico	Substâncias químicas (número de apresentações farmacêuticas)	Despesa Anual R\$ (milhões) ^a			Despesa acumulada R\$ (milhões) ^a	Volume Anual (unidades farmacêuticas em milhares)			Volume Acumulado
		2010	2017	Varição ^b (%)		2010	2017	Varição ^b (%)	
Anestésicos (N01)	24 (43)	2,0	3,5	75	20,5	0,370	0,618	67	4,764
Analgésicos (N02)	21 (69)	8,5	3,8	-55,3	57,6	201,934	38,625	-80,9	1.012,593
Antiepilépticos (N03)	20 (92)	14,9	7,0	-53,0	132,2	157,602	37,984	-75,9	1.248,489
Antiparkinsonianos (N04)	13 (32)	1,9	7,7	305,3	145,1	1,225	10,139	727,7	228,490
Psicolépticos (N05)	42 (158)	70,8	10,4	-85,3	276,0	64,311	29,014	-54,9	599,370
Psicoanalépticos (N06)	35 (147)	12,1	8,0	-33,9	198,4	46,066	45,943	-0,3	926,994
Outras drogas do SNC (N07)	14 (24)	1,3	0,2	-3,77	21,1	0,220	0,452	105,5	7,524
Total	168 (565)	111,7	40,9	-63,8	850,9	471,7	162,7	-65,5	4,028

^aPreços corrigidos pelo Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA) de dezembro de 2017; ^bVarição = $[(\sum 2017 - \sum 2010) / \sum 2010] * 100$.

Fonte: Elaborado pelas autoras.

que passou de 16,6 mil DDDs em 2010 para 1,0 milhão em 2017.

Em geral, o preço médio ponderado (PMP) total apresentou pouca variação no período (Tabela 3). Em 2010 os PMP variaram de R\$ 0,12 a R\$ 6,63, sendo o pramipexol de 1 mg o que apresentou o PMP mais elevado. Já em 2017 o PMP variou de R\$ 0,15 a R\$ 4,75. No caso dos medicamentos adquiridos tanto em 2010 quanto em 2017, apenas a associação levodopa 100 mg com benserazida 25 mg apresentou redução impor-

tante do PMP, passando de R\$ 1,52 em 2010 para R\$ 0,78 em 2017 (49%). Observa-se ainda importante variação do PMP entre a associação de levodopa/carbidopa/entacapona e suas diferentes apresentações, em que o PMP destes foi 2,5 vezes mais caro que a média dos outros medicamentos da mesma classe.

Os resultados da análise de DU90% dos medicamentos antiparkinsonianos (N04) estão na Figura 2. Tanto em 2010, quanto em 2017, três medicamentos foram responsáveis por, aproxi-

Tabela 2. Resultados da análise de decomposição do gasto com medicamentos neuropsiquiátricos. Minas Gerais, 2010-2017.

Subgrupo terapêutico	Varição de Preço (P) ^a	Varição de Volume (V) ^b	Varição do Drug Mix (D) ^c	Varição de Gasto (G) ^d
Anestésicos (N01)	0,90	1,67	1,18	1,77
Analgésicos (N02)	0,45	0,18	1,86	0,45
Antiepilépticos (N03)	1,06	0,24	0,10	0,46
Antiparkinsonianos (N04)	0,27	8,27	1,77	3,98
Psicolépticos (N05)	0,25	0,45	1,26	0,14
Psicoanalépticos (N06)	0,50	0,99	1,33	0,66
Outras drogas do SNC (N07)	0,09	2,05	1,01	0,20
Total	0,44	0,35	2,27	0,35

^aVarição de Preço = $\frac{\sum(P_{2017} \times V_{2010})}{\sum(P_{2010} \times V_{2010})}$; ^bVarição de Volume = $\frac{\sum V_{2017}}{\sum V_{2010}}$; ^cVarição do Drug Mix = $\frac{[\sum(P_{2017} \times V_{2017}) / \sum V_{2017}] / [\sum(P_{2017} \times V_{2010}) / \sum V_{2010}]}$; ^dVarição de Gasto = Varição de Preço x Varição de Volume x Varição do Drug Mix.

Fonte: Elaborado pelas autoras.

Tabela 3. Medicamentos antiparkinsonianos adquiridos, volume e preço médio de aquisição. Minas Gerais, 2010-2017.

Substância Química	2010		2017	
	Volume (DDD) ^a	PMP ^b (R\$)	Volume (DDD) ^a	PMP ^b (R\$)
Amantadina (N04BB01)				
100mg comp ^c	-	-	94.800	0,42
Biperideno (N04AA02)				
2mg comp ^c	16.623	0,12	1.001.510	0,15
5mg/ml inj ^d	50	1,95	850	1,66
Bromocriptina (N04BC01)				
2,5mg comp ^c	-	-	5.133,6	1,85
Entacapona (N04BX02)				
200mg comp ^c	-	-	106.650	1,63
200mg compreves ^e	-	-	322.686	2,36
Levodopa/Benserazida (N04BA02)				
100mg+25mg caps ^f	1.520	1,28	-	-
100mg+25mg comp ^c	130.666,7	1,52	169.693,3	0,78
100mg+25mg comp disp ^g	120	1,31	-	-
200mg+50mgcomp ^c	-	-	678.573,3	0,7
Levodopa/Carbidopa (N04BA02)				
250mg+25mg comp ^c	3.944,4	0,48	55.354,4	0,50
Levodopa/Carbidopa/Entacapona (N04BA03)				
50mg+12,5mg+200mg compreves ^e	-	-	240	4,31
100mg+25mg+200mg comp reves ^e	-	-	800	4,53
150mg+37,5mg+200mg comp reves ^e	-	-	640	4,75
Pramipexol (N04BC05)				
0,125mg comp ^c	691,5	0,54	-	-
0,25mg comp ^c	38.214	1,28	-	-
1mg comp ^c	21.216	6,63	-	-
Selegilina (N04BD01)				
5mg comp ^c	-	-	272.960	0,65
10mg comp ^c	180.240	2,01	-	-
Triexfenidil (N04AA01)				
5mg comp ^c	-	-	3.570	0,20
Total	393.285,6	1,71	2.713.460,6	1,75

^aDDD = Dose Diária Definida; ^bPMP = Preço Médio Ponderado = $\frac{\sum \text{dos valores de compra}}{\text{total de aquisições}}$; ^cComprimido; ^dSolução Injetável; ^eComprimido revestido; ^fCápsulas; ^gComprimido dispersível.

Fonte: Elaborado pelas autoras.

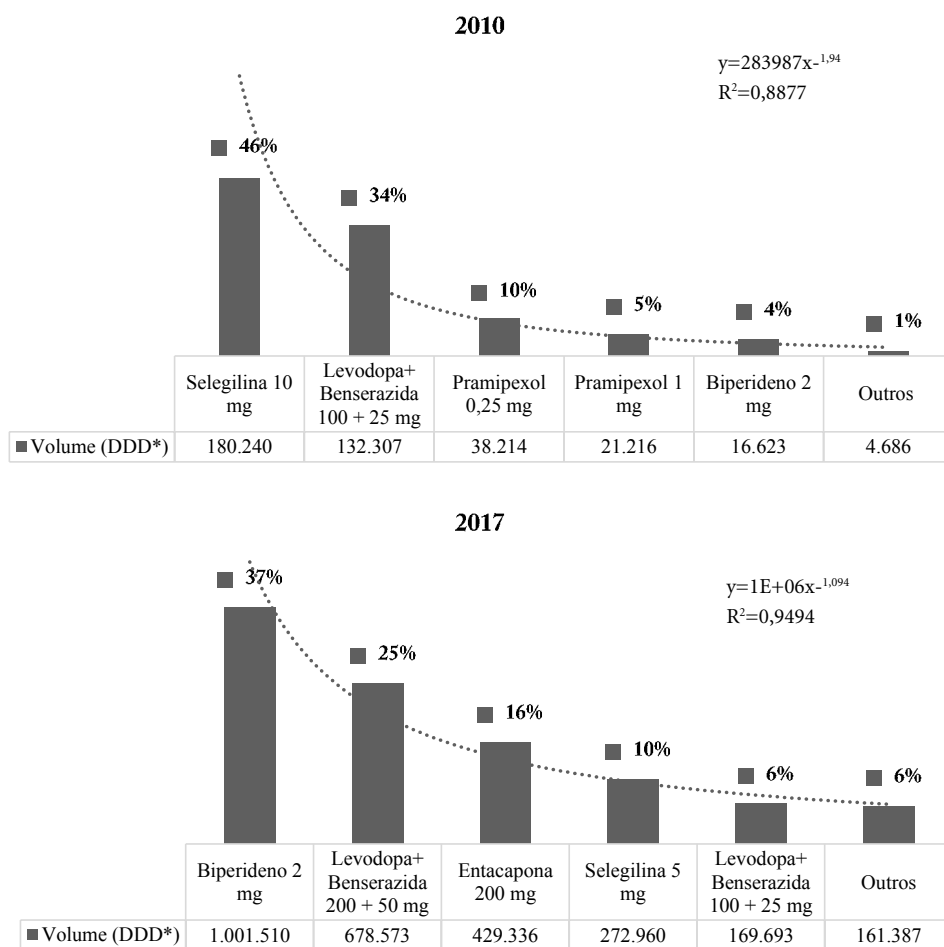


Figura 2. Resultado da análise de *DrugUtilization* 90% (DU90%) para antiparkinsonianos. Minas Gerais, 2010-2017.

*DDD = Dose Definida Diária.

Fonte: Elaborado pelas autoras.

madamente, 80% do volume adquirido. Houve variação nesse elenco, sendo coincidente, nos dois períodos, apenas a associação levodopa com benserazida como segundo colocado no ranking, porém em apresentações farmacêuticas diferentes.

Discussão

De modo geral os resultados deste estudo mostraram que houve uma diminuição significativa dos gastos efetuados com a aquisição de medicamentos neuropsiquiátricos no estado de Minas Gerais entre 2010 e 2017, que teve como fatores

determinantes a queda de preços e de volume, associada à mudanças do drugmix, optando-se pela aquisição de produtos, em média, mais caros. Em conjunto, essas observações apontam para: (1) redução de aplicações de recursos financeiros nas aquisições dessa classe de medicamentos e (2) redução da eficiência do processo de compras públicas dos medicamentos neuropsiquiátricos.

A redução do aporte financeiro para a compra de neuropsiquiátricos coincide com o período de crise das finanças públicas experimentada no Brasil, de forma geral, e no estado de Minas Gerais, especificamente, caracterizado pelo descompasso entre as trajetórias de receitas e despe-

sas obrigatórias, com significativa redução do espaço fiscal²¹, o que pode ter tido peso importante nos orçamentos estaduais de saúde. De fato, entre 2015 e 2017, por exemplo, o gasto real com medicamentos no SUS, no Brasil, caiu 7%²².

Outro possível fator é a descentralização das compras públicas de medicamentos aos municípios, a partir da publicação da política Estratégia de Regionalização da Assistência Farmacêutica (ERAF) pela Secretaria Estadual de Saúde em 2016²³. Porém, é importante salientar que o impacto da política ERAF deve ser considerado pequeno, pois tem influência apenas para o elenco de medicamentos da Atenção Básica e atua somente ao final do período de observação. Adicionalmente, é possível que a centralização da aquisição de medicamentos de alto custo pelo Ministério da Saúde, antes adquiridos pela Secretaria Estadual de Saúde, como por exemplo Olanzapina, Clozapina, Quetiapina e Rivastigmina, a partir de 2012²⁴, tenha também contribuído para esses resultados. Considerando-se somente os gastos com esses medicamentos observa-se uma redução de praticamente dez vezes no gasto, passando de R\$ 54,9 milhões em 2010 para R\$ 5,5 milhões em 2017.

Merecem também destaque as demandas envolvendo judicialização e a incorporação de tecnologias, pois ambos repercutem significativamente nos orçamentos da saúde. Em Minas Gerais, entre 2013 e 2015, por exemplo, os gastos estaduais com judicialização da saúde somaram R\$ 691,6 milhões²⁵. Já estudo de coorte de pacientes com artrite reumatoide conduzido entre 2008 e 2013, mostrou que cada frasco de um único medicamento biológico, o etanercept, custou, em média, de R\$ 1.300 a R\$ 1.500 aos cofres públicos estaduais²⁶. Diante desse cenário, é plausível supor que o Estado esteja realocando recursos financeiros que poderiam ser destinados aos medicamentos neuropsiquiátricos para outras demandas.

Apesar de as compras governamentais brasileiras estarem regidas pela Lei de Licitações e outras leis subsidiárias^{27,28} que buscam o menor preço e a melhor qualidade dos produtos adquiridos, as evidências deste estudo apontam para uma redução da eficiência do processo de compras públicas dos medicamentos neuropsiquiátricos. Ressalta-se que essa eficiência das compras, no caso de medicamentos, está relacionada à seleção dos produtos, tendo como base critérios epidemiológicos e técnicos²⁹, associada à queda dos preços simultânea à manutenção ou aumento dos volumes de aquisição³⁰, uma vez que é preci-

so garantir o acesso à farmacoterapia pela população. Em Minas Gerais, os resultados mostram que a queda de preços foi acompanhada de queda nos volumes associada à mudança no *drugmix*, passando-se a comprar produtos com preços, em média mais elevados, uma tendência que ameaça a própria sustentabilidade do sistema.

Os resultados por subgrupos terapêuticos mostram que apenas dois tiveram aumento do gasto no período estudado, os anestésicos (N01) e os antiparkinsonianos (N04). Os antiparkinsonianos, particularmente, apresentaram o maior crescimento de gasto, com uma variação de 305,3%. Além disso, foi também nesse grupo que se observou queda significativa de preço acompanhada de aumento significativo do volume e variação do *drugmix*.

A tendência de crescimento nos gastos farmacêuticos com medicamentos antiparkinsonianos está sendo observada em vários países no mundo^{31,32}. Uma das possíveis razões seria o aumento da incidência e da prevalência da Doença de Parkinson (DP), tratada principalmente com antiparkinsonianos^{33,34}. Somente no Reino Unido, a incidência anual da DP é de 8.000 novos casos³⁵. Prevê-se que a prevalência da DP duplique até 2030 em países europeus³⁶ e, considerando-se que essa prevalência aumenta com a idade, é possível esperar um aumento significativo de casos também no Brasil, compatível com a pirâmide etária do país. Adicionalmente, devido ao aumento da expectativa de vida, espera-se que ocorra aumento na duração média do tratamento de DP³⁷.

O volume de medicamentos antiparkinsonianos em DDD's adquiridos pelo estado de Minas Gerais aumentou significativamente, passando de 393,3 mil DDDs em 2010 para 2,7 milhões de DDDs em 2017. Resultados semelhantes foram encontrados em estudo realizado na Croácia, que apontou aumento na utilização de medicamentos antiparkinsonianos, passando de 78,0 mil DDDs no ano 2000 para 2,5 milhões de DDDs nos anos de 2010, um incremento de 218%³⁸.

Dentre os fatores que explicam o aumento do gasto com os antiparkinsonianos está a mudança do elenco de medicamentos verificada em 2017 quando comparado a 2010, tanto em número de fármacos, quanto de apresentações farmacêuticas. Além disso, o ranking de produtos em termos de volume e de preço médio de aquisição também teve variação nos dois períodos de estudo.

Assim, em 2010, por exemplo, o fármaco selegilina foi responsável por quase a metade do volume adquirido de antiparkinsonianos, tendo o segundo maior preço médio em comparação ao

elenco adquirido naquele ano. É importante salientar que a selegilina não figura na lista dos primeiros antiparkinsonianos em termos de volume de compras em estudos internacionais, uma vez que é uma alternativa terapêutica reservada para situações específicas de uso^{39,40}. De acordo com os protocolos de tratamento oficiais da DP tanto nacionais quanto internacionais, esse medicamento é indicado na fase inicial da doença, em monoterapia e quando os sintomas são considerados leves, ou seja, quando não há prejuízos funcionais e complicações da vida diária⁴¹⁻⁴³. Essas restrições já constavam, inclusive, dos protocolos oficiais do Ministério da Saúde, que vigorou entre 2010 e 2017^{41,44} e que foram mantidas no documento vigente⁴¹. Outro aspecto que merece consideração é que não havia regulamentação de preço de fábrica para essa apresentação da selegilina pela Câmara de Regulamentação do Mercado de Medicamentos brasileiro (CMED) no ano de 2010⁴⁵.

Já em 2017, o biperideno passou a liderar o ranking de maior volume adquirido. Na DP, o fármaco tem indicação para a fase inicial do tratamento, porém não é a primeira escolha de acordo com os protocolos oficiais⁴¹⁻⁴³ e também não está entre os antiparkinsonianos mais utilizados de acordo com os levantamentos internacionais^{46,47}. Estudos apontam que, exceto pelo início precoce do tremor, o biperideno, não é extensivamente prescrito para DP devido a uma alta frequência de efeitos adversos, como xerostomia, retenção urinária, confusão mental, alucinações e comprometimento cognitivo^{38,47}.

Outro fármaco relevante neste estudo é a levodopa em combinação com a benserazida, responsável pelo segundo maior volume adquirido, tanto em 2010 quanto em 2017. Esse resultado é, até certo ponto, esperado, já que a levodopa em associação tem sido o antiparkinsoniano mais consumido, de acordo com alguns estudos internacionais⁴⁶⁻⁴⁹. Para os protocolos oficiais, tanto nacionais quanto internacionais, esse medicamento é considerado o padrão-ouro de tratamento para o controle dos sintomas que trazem prejuízo funcional na DP, especialmente a rigidez e a bradicinesia. A associação é também indicada em casos de pacientes com DP avançada^{41-44,50,51}. Somado a estes fatores, esse medicamento apresenta, ainda, um bom custo-benefício e um menor número de efeitos colaterais em curto prazo⁵².

De modo geral, os preços dos antiparkinsonianos adquiridos não apresentaram mudanças significativas entre os anos de 2010 e 2017. Destaca-se, porém, a inclusão de produtos de preço mais elevado, como as diferentes apresentações

de Levodopa associada à Carbidopa e à Entacapona. Alguns estudos mostram que a combinação dos três fármacos é mais eficaz no tratamento da DP^{53,54}. Além disso, a dose combinada em um único medicamento pode facilitar a adesão ao tratamento, especialmente em pacientes que apresentam dificuldades de deglutição⁵⁵. Apesar das evidências da literatura mostrarem a relevância desta associação medicamentosa, esse produto não consta dos protocolos oficiais no Brasil^{41,44}. Há carência de estudos de custo efetividade de modo a subsidiar as decisões de inclusão desses medicamentos na distribuição gratuita^{56,57}.

Algumas limitações deste estudo merecem consideração. O banco de dados possui somente registro dos produtos adquiridos, mas não possui dados sobre o uso dos medicamentos na prática clínica. Dessa forma, não é possível afirmar que todos os antiparkinsonianos foram adquiridos para o tratamento da DP. O fármaco biperideno, por exemplo, um dos que apresentou o maior volume de aquisição, é bastante utilizado para outras condições, como no tratamento de efeitos colaterais em pacientes que utilizam antipsicóticos⁵⁸, em casos refratários de sonambulismo⁵⁹ e no tratamento da dependência de cocaína/crack⁶⁰. Outro aspecto importante é que os registros de compras de medicamentos no SIAD não permitem identificar, sistematicamente, quais são as compras efetuadas em decorrência de mandados judiciais, os quais podem ter interferido na execução da política de aquisição de medicamentos pelo estado de Minas Gerais. Por outro lado, é preciso ressaltar que o SIAD é uma base de dados que apresenta diversas vantagens para estudos dessa natureza, com boa representatividade e cobertura dos registros, confiabilidade e padronização dos dados coletados e continuidade no registro desses dados ao longo do tempo, permitindo comparações longitudinais. Para aprimorar ainda mais essa base, sugere-se padronizar os registros de compras por mandados judiciais, de modo a permitir a realização de investigações mais específicas.

Em resumo, este estudo permitiu uma maior compreensão dos fatores determinantes do gasto público com medicamentos neuropsiquiátricos, revelando redução significativa dos volumes adquiridos, o que aponta para a necessidade de revisão das práticas de aquisição pública desses medicamentos a fim de evitar o risco de desabastecimento. Com relação aos antiparkinsonianos, apesar do aumento observado nos volumes de aquisição, os resultados encontrados não podem ser interpretados como um aumento da oferta desses medicamentos para a população.

Colaboradores

Todas as autoras participaram da concepção, planejamento, análise, interpretação e redação do trabalho. Todas as autoras leram e aprovaram a versão final encaminhada e realizaram contribuições significativas na redação desse manuscrito.

Agradecimentos

As autoras agradecem à Fundação Oswaldo Cruz pelas bolsas de doutorado destinadas às alunas Lilianny Mara Silva Carvalho e Jéssica de Castro Alves. Agradecemos, ainda, ao Instituto René Rachou pela bolsa de apoio técnico (PAT - Programa de Apoio Técnico) e à bolsista Isabela Cristina Marques pelo apoio na preparação dos bancos de dados. Agradecemos à Companhia de Tecnologia da Informação do Estado de Minas Gerais (Prodemge) pelo fornecimento dos dados do SIAD.

Referências

1. Gray JA, Nicoll RA. Introdução à farmacologia dos fármacos que agem no sistema nervoso central. In: Katzung BG, Trevor AJ. *Farmacologia básica e clínica*. Porto Alegre: AMGH; 2017.
2. GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurol* 2017; 16(11):877-897.
3. Blavin F, Waidmann T, Blumberg LJ, Roth J. Trends in Prescription Drug Spending Leading Up to Health Reform. *Med Care Res Rev* 2014; 71(4):416-432.
4. Yektadoost A, Ebrahimi F, Mashouf M, Hadidi N, Kooopaei NN, Kebriaeezadeh A. Trend analysis of medicine consumption based on therapeutic categories in Iran: 2000-2016. *J Res PharmPract* 2018; 7(2):95-103.
5. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM). *Analyses des ventes de médicaments en France en 2013*. Paris: Agence Nationale de Sécurité Du Médicament et des Produits de Santé; 2014.
6. Quintiles IMS Institute. *Outlook for Global through 2021. Balancing cost and value*. Parsippany: Quintiles IMS; 2016.
7. Magarinos-Torres R, Lynd LD, Luz TCB, Marques PEPC, Osorio-de-Castro CGS. Essential Medicines List Implementation Dynamics: A Case Study Using Brazilian Federal Medicines Expenditures. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2017; 121(3):181-188.
8. Luz TCB, Osorio-de-Castro CGS, Magarinos-Torres R, Wettermark B. Trends in medicines procurement by the Brazilian federal government from 2006 to 2013. *PLoS One* 2017; 12(4):e0174616.
9. Barbi L, Carvalho LMS, Luz TCB. Antidepressivos, ansiolíticos e hipnótico sedativos: uma análise dos gastos em Minas Gerais. *Physis* 2019; 29(4):e290407.
10. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) [Internet]. [acessado 2018 jun 25]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/>.
11. Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD). Fundação João Pinheiro (FJP). Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA). *Atlas de Desenvolvimento Humano no Brasil* [Internet]. [acessado 2018 abr 6]. Disponível em: <http://www.atlasbrasil.org.br>.
12. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. *Saúde Brasil Estados 2018: uma análise de situação de saúde segundo o perfil de mortalidade dos estados brasileiros e do Distrito Federal* [Internet]. [acessado 2020 mar 15]. Disponível em: https://bvs-ms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude_brasil_estados_2018_analise_situacao_saude_mortalidade.pdf.
13. Datasus. *Informações de Saúde (TABNET)* [Internet]. [acessado 2020 jan 15]. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=02>.
14. Martins-Melo, Francisco R, Carneiro M, Ribeiro ALP, Bezerra JMT, Werneck GL. Burden of Chagas disease in Brazil, 1990-2016: findings from the Global Burden of Disease Study 2016. *Int J Parasitol* 2019; 49(3-4):301-310.
15. Luz TCB. *Estudo do abastecimento de medicamentos em Minas Gerais. Projeto Abastecer. Grupo de Estudos Transdisciplinares de Educação em Saúde e Ambiente*. Belo Horizonte: Getesa/IRR/Fiocruz/MG; 2017.

16. Minas Gerais. Secretaria de Estado de Planejamento e Gestão. *Portal de Compras do Estado de Minas Gerais* [Internet]. [acessado 2018 fev 15]. Disponível em: <http://www.compras.mg.gov.br>.
17. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (WHOC). *Guidelines for ATC Classification and DDD assignment 2018*. Oslo: WHO; 2017.
18. Alves JC, Osorio-de-Castro CGS, Wettermark B, Luz TCB. Immunosuppressants in Brazil: underlying drivers of spending trends, 2010–2015. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2018; 18(5):565-572.
19. Wettermark B, Pehrsson A, Jinnerot D, Bergman U. Drug utilisation 90% profiles – a useful tool for quality assessment of prescribing in primary health care in Stockholm. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003; 12(6):499-510.
20. Brasil. Resolução nº 510, de 07 de abril de 2016. Trata de pesquisas e testes em seres humanos. *Diário Oficial da União*; 2016.
21. Brasil. Ministério da Fazenda. *Panorama Fiscal Brasileiro, 2018* [Internet]. [acessado 2020 mar 25]. Disponível em: <http://www.fazenda.gov.br/centrais-de-conteudos/publicacoes/analises-e-estudos/arquivos/2018/panorama-fiscal-brasileiro.pdf>.
22. Vieira FS. *Evolução do gasto com medicamentos do Sistema Único de Saúde no período de 2010 a 2016*. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada [Internet]. [acessado 2020 mar 20]. Disponível em: https://www.ipea.gov.br/portal/index.php?option=com_content&view=article&id=32195.
23. Minas Gerais. Secretaria de Estado de Saúde. Deliberação CIB-SUS/MG nº 2.164, de 19 de agosto de 2015. *Aprova as normas de financiamento e execução do Componente Básico do Bloco da Assistência Farmacêutica (CBAF) no âmbito do SUS-MG*. Belo Horizonte; 2015.
24. Minas Gerais. Secretaria de Estado de Saúde. *Relatório anual – 2009* [Internet]. [acessado 2020 fev 16]. Disponível em: <https://saude.mg.gov.br/images/anexos/instrumentos-de-gestao/programacao-anual/Programacao-Anual-de-Saude-2012-%2011-04.pdf>.
25. Brasil. Tribunal de Contas da União. Acórdão nº 1.787, de 16 de agosto de 2017. Auditoria operacional, sob a forma de fiscalização de orientação centralizada (FOC), no Ministério da Saúde e nas Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde, com o objetivo de identificar o perfil, o volume e o impacto das ações judiciais na área da saúde, bem como investigar a atuação do Ministério da Saúde e de outros órgãos e entidades dos três poderes para mitigar os efeitos negativos da judicialização nos orçamentos e no acesso dos usuários à assistência à saúde. *Diário Oficial da União* 2017; 24 ago.
26. Silva GD, Andrade EIG, Cherchiglia ML, Almeida AM, Guerra Júnior AF, Acurcio FA. Perfil de gastos com o tratamento da Artrite Reumatoide para pacientes do Sistema Único de Saúde em Minas Gerais, Brasil, de 2008 a 2013. *Cien Saude Colet* 2018; 23(4):1241-1253.
27. Brasil. Lei nº 10.520, de 17 de julho de 2002. Institui no âmbito da União, Estados, Distrito Federal e Municípios, nos termos do art. 37, inciso XXI, da Constituição Federal, modalidade de licitação denominada pregão, para aquisição de bens e serviços comuns, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*; 2002.
28. Brasil. Lei nº 8.666, de 21 de junho de 1993. Regulamenta o art. 37, inciso XXI, da Constituição Federal, institui normas para licitações e contratos da Administração Pública e dá outras providências. *Diário Oficial da União*; 1993.
29. Figueiredo TA, Schramm JMA, Pepe VLE. Seleção de medicamentos essenciais e a carga de doença no Brasil. *Cad Saude Publica* 2014; 30(11):2344-2356.
30. Mousnad SMA, Shafie AA, Ibrahim MI. Systematic review of factors affecting pharmaceutical expenditure. *Health Policy* 2014; 116(2-3):137-146.
31. Nakaoka S, Ishizaki T, Urushihara H, Satoh T, Ikeda S, Yamamoto M, Nakayama T. Prescribing Pattern of Anti-Parkinson Drugs in Japan: A Trend Analysis from 2005 to 2010. *PLoS One* 2010; 9(6):e99021.
32. Pitcher TL, MacAskill MR, Anderson TJ. Trends in Antiparkinsonian Medication Use in New Zealand. *Parkinsons Dis* 2014; 2014:379431.
33. Woo Y, Hyun MK. Effectiveness of Integrative Therapy for Parkinson's Disease Management. *Front Aging Neurosci* 2019; 11:40.
34. Savica R, Grossardt BR, Bower JH, Ahlskog JE, Rocca WA. Time Trends in the Incidence of Parkinson Disease. *JAMA Neurol* 2016; 73(8):981-989.
35. Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn NP. Cross sectional prevalence survey of idiopathic Parkinson's disease and Parkinsonism in London. *BMJ* 2000; 321(7252):21-22.
36. Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, Biglan KM, Holloway RG, Kiebertz K, Marshall FJ, Ravina BM, Schifitto G, Siderowf A, Tanner CM. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology* 2007; 68(5):384-386.
37. Gaspar JG. *Novas perspectivas terapêuticas na doença de Parkinson* [dissertação]. Lisboa: Universidade de Lisboa; 2017.
38. Brkicic LS, Godman B, Voncina L, Sovic S, Relja M. Initiatives to improve prescribing efficiency for drugs to treat Parkinson's disease in Croatia: influence and future directions. *Expert Reviews* 2012; 12(3):373-384.
39. Liu WM, Wu RM, Chang CH, Lin JW, Liu YC, Lin CH. National Trends of Antiparkinsonism Treatment in Taiwan: 2004–2011. *Parkinsons Dis* 2016; 1859321.
40. Crispo JA, Fortin Y, Thibault DP, Emons M, Bierre LM, Kohen DE, Perez-Loret S, Mattison D, Willis AW, Krewski D. Trends in inpatient antiparkinson drug use in the USA, 2001–2012. *Eur J Clin Pharmacol* 2015; 71(8):1011-1019.
41. Brasil. Portaria nº 10, de 31 de outubro de 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença De Parkinson. *Diário Oficial da União* 2017; 31 out.
42. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Parkinson's disease in adults: diagnosis and management*. NICE guideline NG71. *Methods, evidence and recommendations*. Londres: NICE; 2017.

43. Canadian Medical Association Journal (CMAJ). Canadian Guideline for Parkinson Disease. *CMAJ* 2019; 191(36):E989-E1004.
44. Brasil. Portaria SAS/MS nº 228, de 10 de maio de 2010. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença De Parkinson. *Diário Oficial da União*; 2010.
45. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. *Preços máximos de medicamentos por princípio ativo* [Internet]. [acessado 2019 jul 6]. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA+CONFORMIDADE_2018-05-15.pdf/5a30020c-e3da-4ca4-9a0c-171d6cb87cad.
46. Machado-Alba JE, Calvo-Torres LF, Graviria-Mendonza A, Castrillón-Spitia JD. Prescribing patterns of antiparkinson drugs in a group of Colombian patients, 2015. *Biomedica* 2018; 38(3):417-426.
47. Less A. Alternatives to levodopa in the initial treatment of early Parkinson's disease. *Drugs Aging* 2005; 22(9):731-740.
48. Yang JX, Chen L. Economic Burden Analysis of Parkinson's Disease Patients in China, *Parkinsons Dis* 2017; 8762939.
49. Gaida R, Truter I. Prescribing patterns for Parkinson's disease in a South African patient population. *J Appl Pharm Sci* 2014; 4(3):29-34.
50. Tan EK, Yeo AP, Tan V, Pavanni R, Wong MC. Prescribing pattern in Parkinson's disease: are cost and efficacy overriding factors? *Int J Clin Pract* 2005; 59(5):511-514.
51. Van der Merwe S. *Prescribing patterns of medicines used in parkinson's and other related disease in the private health care sector of South Africa* [dissertação]. Potchefstroom: North West University; 2010.
52. Tsouli S, Konitsiotis S. How should we treat a patient with early Parkinson's disease? *Int J Clin Pract* 2010; 64(9):1210-1219.
53. Park J, Kim Y, Lee PH, Sohn YH, Koh SB, Cho JW. Levodopa dose maintenance or reduction in patients with Parkinson's disease transitioning to levodopa/carbidopa/entacapone. *Neurology India* 2017; 65(4):746-751.
54. Kuoppamäki M, Leinonen M, Poewe W. Efficacy and safety to entacapone in levodopa/carbidopa versus levodopa/benserazide treated Parkinson's disease patients with weraing-off. *J Neural Transm (Vienna)* 2015; 122(12):1709-1714.
55. Hauser RA. Initial choice of medication has little effect on short-term or long outcome for most patients with Parkinson's disease. *BMJ Evid Based Med* 2015; 20(1):17.
56. Soares PCD, Novaes HMD. Limiares de custo-efetividade e o Sistema Único de Saúde. *Cad Saude Publica* 2017; 33(4):e00040717.
57. Silva LK. Avaliação tecnológica e análise custo-efetividade em saúde: a incorporação de tecnologias e a produção de diretrizes clínicas para o SUS. *Cien Saude Colet* 2003; 8(2):501-520.
58. De Hert M, Wampers M, Van Winkel R, Peuskens J. Anticholinergic use in hospitalised schizophrenic patients in Belgium. *Psychiatry Res* 2007; 152(2-3):165-172.
59. Hodoba D, Schmidt D. Biperiden for treatment of somnambulism in adolescents and adults with or without epilepsy: Clinical observations. *Epilepsy Behav* 2012; 25(4):517-528.
60. Dieckmann LH, Ramos AC, Silva EA, Justo LP, Sabioni P, Frade IE, Souza AL, Galduróz JC. Effects of biperiden on the treatment of cocaine/crack addiction: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014; 24(8):1196-1202.

Artigo apresentado em 12/11/2019

Aprovado em 27/05/2020

Versão final apresentada em 29/05/2020

Editores-chefes: Romeu Gomes, Antônio Augusto Moura da Silva