
O uso de clozapina e outros antipsicóticos em esquizofrenia resistente nos centros de atenção psicossocial de João Pessoa, PB, Brasil

The use of clozapine and other antipsychotics for treatment-resistant schizophrenia at the brazilian psychosocial care centers in Joao Pessoa, PB, Brazil

El uso de clozapina y otros antipsicóticos en esquizofrenia resistente en centros de atención psicossocial de João Pessoa, PB, Brasil

Gabriela Jorge do Nascimento - [ORCID](#) - [Lattes](#)

Heydrich Lopes Virgulino de Medeiros



[ORCID](#) - [Lattes](#)

Resumo

Introdução: Embora a clozapina seja a droga preconizada para esquizofrenia resistente ao tratamento (ERT), ela é subprescrita.

Objetivo: Avaliar o padrão de prescrição de clozapina e outros antipsicóticos em pacientes com ERT nos Centros de Atenção Psicossocial (CAPS) de João Pessoa. **Método:** Prescrições de antipsicóticos e registros de consultas médicas dos pacientes com esquizofrenia foram revisados através de prontuários médicos a fim de verificar aqueles que preenchiam critério para ERT. Os psiquiatras dos serviços responderam um questionário sobre as dificuldades de prescrição da clozapina. **Resultados:** De 381 pacientes com esquizofrenia, 102 (26,8%) preencheram critério de ERT. Quarenta dos pacientes com ERT (39,2%) estavam em uso de associação de antipsicóticos; 25 em monoterapia com antipsicóticos atípicos (24,6%), 3 em monoterapia com antipsicóticos típicos (3%) e apenas 34 em uso de clozapina (33,3%). Um obstáculo importante é a logística necessária para a realização de hemogramas. **Conclusão:** A maior parte dos pacientes com ERT (66,7%) estavam sob uso de outro tratamento, a maioria fazendo associação entre antipsicóticos, em detrimento da clozapina nos CAPS de João Pessoa.

Palavras-chave: esquizofrenia resistente, clozapina, antipsicóticos

Abstract

Introduction: Although Clozapine is the drug recommended for treatment-resistant schizophrenia (TRS), it is underprescribed. **Objective:** To analyze the pattern of clozapine prescription and use of other antipsychotics for patients with treatment-resistant schizophrenia in community mental health centers in Joao Pessoa. **Method:** Antipsychotic prescriptions and medical records of patients with schizophrenia were reviewed. The psychiatrists of the services completed a survey on the difficulties associated with prescribing clozapine. Results: Among 381 patients with schizophrenia, 102 (26.8%) met the TRS criteria. Forty of the TRS patients (39.2%) were in polypharmacy; 25 in atypical antipsychotic monotherapy (24.6%), 3 with typical antipsychotic monotherapy (3%), and only 34 were using clozapine (33.3%). An important obstacle is the logistics required for blood counts routine. **Conclusion:** The most TRS patients (66.7%) was prescribed non-clozapine treatment, mostly polypharmacy, at the Brazilian Psychosocial Care Centers in Joao Pessoa.

Keywords: resistant schizophrenia, clozapine, antipsychotics

RESUMEN

Introducción: La clozapina es el antipsicótico preconizado para el tratamiento de la esquizofrenia resistente (ERT). Aun así, son comunes investigaciones que evidencian la prescripción de clozapina por debajo de lo deseable. **Objetivo:** Avaluar el patrón de prescripción de clozapina y otros antipsicóticos en pacientes con ERT en los Centros de Atención Psicosocial (CAPS) de João Pessoa. **Método:** Prescripciones de antipsicóticos y registros de consultas médicas de los pacientes con esquizofrenia fueron revisados a través de prontuarios médicos a fin de verificar a aquellos que cumplían con criterios para una enfermedad refractaria. Los psiquiatras de los servicios respondieron un cuestionario sobre las dificultades de prescripción de la clozapina. **Resultados:** De 381 pacientes con esquizofrenia, 102 (26,8%) cumplían el criterio de ERT. Cuarenta de los pacientes ERT (39,2%) estaban en polifarmacia; 25 en monoterapia con atípicos (24,6%), 3 en monoterapia con típicos (3%) y apenas 34 en uso de clozapina (33,3%). **Conclusión:** La mayor parte de los pacientes ERT (66,7%) estaban bajo el uso de otro tratamiento, la mayoría polifarmacia, en detrimento de la clozapina en los CAPS de João Pessoa.

Palabras claves: esquizofrenia resistente, clozapina, antipsicóticos

Como citar: Medeiros HLV, Nascimento GJ. O uso de clozapina e outros antipsicóticos em esquizofrenia resistente nos centros de atenção psicossocial de João Pessoa, PB, Brasil. 2023;13:1-18. <https://doi.org/10.25118/2763-9037.2023.v13.511>

Conflito de interesses: declaram não haver

Fonte de financiamento: declaram não haver

Parecer CEP: Centro de Ciências Médicas da Universidade Federal da Paraíba, sob o CAAE: 21622319.5.0000.8069.

Recebido em: 04/03/2023

Aprovado em: 05/07/2023

Publicado em: 11/07/2023

Introdução

Os antipsicóticos são o pilar do tratamento farmacológico da esquizofrenia. Contudo, admite-se na literatura que 20% a 30% dos pacientes não respondem adequadamente aos antipsicóticos de primeira linha [1, 2]. Esses pacientes têm empobrecimento importante no funcionamento social, bem como internações mais frequentes e prolongadas, o que implica em altos custos e repercussões significativas na esfera da saúde pública [3].

O critério mais amplamente adotado para definição de esquizofrenia resistente ao tratamento (ERT), utilizado no estudo que introduziu a clozapina entre as medicações avaliadas para o tratamento da esquizofrenia, baseia-se na ausência de resposta clínica total ou parcialmente insatisfatória após o uso de dois antipsicóticos diferentes em monoterapia com duração, dose e adesão adequados, além de gravidade psicopatológica atual documentada através de escalas clínicas e confirmação de melhora mínima em relação ao quadro prévio ao tratamento [4].

No Brasil, os Centros de Atenção Psicossocial (CAPS) são serviços públicos de saúde compostos por equipes multiprofissionais que acompanham e buscam reabilitar pessoas em sofrimento psíquico intenso decorrente de transtornos mentais graves, persistentes e com prejuízo social significativo, como a esquizofrenia [5].

Existem ainda os CAPS ad, para tratamento do uso problemático de álcool e outras drogas; CAPS i, para acompanhamento de crianças e adolescentes que tenham algum transtorno psiquiátrico. De acordo com o número de habitantes, os CAPS podem ainda ser divididos em CAPS I (15 mil habitantes), CAPS II (ao menos 70 mil) e CAPS III, para cidades com pelo menos 150 mil habitantes [6].

A clozapina, primeiro antipsicótico atípico, mostrou-se significativamente mais efetiva no tratamento de sintomas psicóticos, apresenta menor incidência de efeitos colaterais extrapiramidais e está associada a níveis de morbimortalidade estatisticamente menores quando comparada a qualquer outro antipsicótico [7, 8]. Como grande desvantagem na sua prescrição, há a necessidade de acompanhamento hematológico rigoroso devido ao risco potencialmente fatal de agranulocitose [8, 9]. Não obstante, é o medicamento de escolha para pacientes que não responderam previamente a dois antipsicóticos em monoterapia [2, 3, 9, 10].

Estudos indicam que, apesar dessas evidências, a clozapina é subprescrita e a polifarmácia com outras drogas antipsicóticas é frequentemente adotada para o manejo de pacientes com ERT [11,12,13].

O objetivo desse estudo é avaliar o padrão de prescrição de antipsicóticos em pacientes acometidos de ERT nos CAPS III de João Pessoa, traçar o perfil desses pacientes e averiguar as dificuldades relacionadas à prescrição da clozapina.

Métodos

Desenho de estudo

Trata-se de um estudo observacional transversal realizado nos dois CAPS III da cidade de João Pessoa, Paraíba.

População e avaliação

No período em que esta pesquisa foi conduzida, a cidade de João Pessoa tinha uma população estimada em 809.015 habitantes e contava com dois CAPS III especializados no atendimento de adultos com transtornos mentais graves – CAPS Gutemberg Botelho e CAPS Caminhar.

A coleta de dados se deu através da análise de todos os prontuários ativos dos usuários de ambos os CAPS. A análise dos prontuários ocorreu entre

dezembro de 2019 e fevereiro de 2020. Inicialmente, identificamos os pacientes diagnosticados como F20 (Esquizofrenia) de acordo com a 10ª edição da Classificação Estatística Internacional de Doenças (CID-10).

Foram excluídos aqueles com hipótese diagnóstica concomitante de déficit intelectual, doença mental orgânica ou transtorno de personalidade. Em seguida, também os pacientes com registro em prontuário de má adesão ao tratamento (registros em prontuário de recusa em tomar os antipsicóticos) ou perda de seguimento nos serviços (sem comparecer ao serviço há pelo menos 03 meses). A partir disso, seguiu-se uma revisão extensiva das prescrições e dos registros médicos realizadas desde a admissão nos CAPS.

Foram considerados resistentes ao tratamento, conforme as recomendações do *Schizophrenia Algorithm do International Pharmacological Algorithm Project* (IPAP) [4], os participantes que receberam pelo menos duas séries de tratamento com antipsicóticos diferentes em monoterapia, com dose terapêutica e por um tempo superior a 6 semanas e, ainda assim, mantiveram quadro psicopatológico que motivou um terceiro tratamento.

A motivação da troca de antipsicóticos foi avaliada nas evoluções médicas e consideramos apenas aquelas realizadas por má resposta ao tratamento prévio, desconsiderando-se as ocasionadas por intolerância medicamentosa. Quando houve troca de antipsicótico sem registro médico sobre o porquê, consideramos que se deu por manutenção de sintomas psicóticos. Todos os pacientes que já estavam em uso de clozapina tiveram os prontuários revisados. Foram colhidos dados clínicos e sociodemográficos dos pacientes, como idade, sexo, tempo de acompanhamento em CAPS, entre outros.

Um questionário foi aplicado aos psiquiatras dos serviços para traçar um perfil do profissional – idade, sexo, tempo de atuação como psiquiatra e no CAPS que trabalha atualmente. Havia ainda quatro perguntas fechadas, com pontuação de 0 – 10, como segue: **1.** o quanto você considera efetivo o tratamento com clozapina; **2.** o quanto você considera seguro o tratamento com clozapina; **3.** quão satisfeitos você acredita que seus pacientes com esquizofrenia tratados com clozapina estão; **4.** quão satisfeitos você acredita que seus pacientes com esquizofrenia tratados com outros antipsicóticos estão.

O instrumento aplicado aos psiquiatras finalizava com duas perguntas abertas: **1.** cite as questões mais problemáticas sobre prescrever clozapina; **2.** cite as maiores queixa dos pacientes que fazem uso de clozapina.

Análise estatística

Estatística descritiva foi utilizada para caracterizar a amostra e as respostas dos psiquiatras usando o SPSS 20.0 para Windows.

Aspectos éticos

Esse estudo foi aprovado pelo comitê de ética do Centro de Ciências Médicas da Universidade Federal da Paraíba, sob o CAAE: 21622319.5.0000.8069. A coleta de dados foi iniciada após consentimento da diretoria de ambos os CAPS juntamente à Secretaria Municipal de Saúde de João Pessoa, bem como dos psiquiatras que participaram da pesquisa mediante um termo de consentimento livre esclarecido baseado nas diretrizes contidas na [Resolução CNS nº 466/2012, MS](#).

Resultados

Dois CAPS III participaram do estudo com um total de 1,242 prontuários: CAPS Gutemberg Botelho (n = 679) e CAPS Caminhar (n = 563) ([Figura 1](#)). Um total de 381 (30.7%) pacientes tinham laudo médico F20 sem comorbidade com retardo mental (n = 43), transtorno mental orgânico (n = 13) ou hipótese diagnóstica de transtorno de personalidade (n = 9). Registros acerca da adesão terapêutica e frequência em CAPS desses indivíduos foram considerados e, assim, excluí-se pacientes com má adesão ao tratamento (n = 33) e perda de seguimento no serviço (n = 13).

Os pacientes restantes (n = 335) tiveram suas folhas de prescrição e os registros dos psiquiatras em prontuário sobre as motivações de troca de antipsicóticos revisadas para que fosse avaliado o diagnóstico de ERT. Pacientes que fizeram até dois tratamentos adequados (n = 233) foram excluídos por não preencherem critério. Inclui-se nesse grupo os que estavam até na segunda série de antipsicóticos diferentes, em monoterapia e com dose e tempo adequados; os que fizeram uso de associação de antipsicóticos desde o começo do tratamento, rotineiramente em subdose; e os que, embora tenham feito mais de dois tratamentos em monoterapia, o fizeram sem dose terapêutica ou tempo mínimos adequados.

Constatamos que 102 (26,8%) de 381 pacientes com diagnóstico de esquizofrenia preenchem critério para resistência ao tratamento. A média de idade desse grupo (n = 102) era de 41,29 anos (DP:12,1), 69 (67,6%) eram homens, com média de tempo de doença de 17,44 anos (DP: 10,66).

[[Tabela 1](#)]. Não foi possível utilizar na estatística o número de internações prévias ao CAPS, visto que esse dado não é sistematicamente coletado nas admissões e, quando o é, não raramente são usados termos não quantitativos, como "múltiplas" ou "várias".

A [Figura 2](#) mostra os antipsicóticos prescritos para o grupo de participantes com ERT. Os mais utilizados foram, em ordem decrescente, clorpromazina (n = 34; 33,3%), clozapina (n = 34; 33,3%), olanzapina (n = 31; 30,4%), risperidona (n = 16; 15,7%) e haloperidol decanoato (n = 16; 15,7%). A clorpromazina foi prescrita em subdoses (considerando efeito antipsicótico) em todas as situações (25 a 200mg/dia), como objetivo aparente de atuar como sedativo e não como antipsicótico.

Trinta e quatro pacientes com ERT tinham prescrição de clozapina (33,3%), com início de uso em média há 23,03 meses (DP: 26,49). Houve uma variação significativa entre os dois CAPS nesse parâmetro: em um deles o tempo de uso era em média 8,22 meses (DP: 12,48) e, no outro, 40,8 meses (DP = 28,19). O tempo transcorrido entre o primeiro episódio da doença até o início do uso de clozapina foi em média 17,6 anos (DP: 7,32). Vinte e cinco pacientes estavam em monoterapia com outros antipsicóticos atípicos (24,5%), 3 em monoterapia com antipsicóticos típicos (3,0%) e 40 em uso de mais de uma droga antipsicótica (39,2%). Metade do último grupo tinha 3 antipsicóticos prescritos (19,6%).

Quatro dos cinco psiquiatras que trabalhavam nos CAPS no período em que os dados foram coletados concordaram em responder o questionário. A média de idade desse grupo é de 31,25 anos (DP = 0,5), atuam como psiquiatras há 1,99 ano (DP = 0,94) e trabalham no CAPS em que foram entrevistados há 1,08 ano (DP = 0,77). Metade são mulheres. Numa escala de zero a dez atribuem nota 8,25 (DP = 1,5) à efetividade da clozapina, 6,5 (DP = 3,11) à segurança do fármaco, 8,25 (DP: 2,22) à satisfação que acreditam ter seus pacientes tratados com clozapina e 6 (DP: 0,82) aos pacientes tratados com outros antipsicóticos.

Setenta e cinco por cento dos psiquiatras entrevistados consideraram que os pacientes tratados com clozapina estão mais satisfeitos que os tratados

com outros antipsicóticos. A [Tabela 2](#) apresenta as questões mais problemáticas relacionados à prescrição de clozapina e as queixas mais frequentes relatadas pelos pacientes aos médicos, na visão dos psiquiatras dos CAPS de João Pessoa.

Discussão

Esse estudo avaliou a prescrição de antipsicóticos de 102 pacientes acompanhados em dois CAPS de João Pessoa que preencheram critério para ERT. Observamos que o tratamento mais frequente foi a associação entre antipsicóticos (39,2%). A clozapina, embora considerada o tratamento padrão-ouro para o tratamento de pacientes com ERT, estava sendo usada por apenas um terço desse grupo de pacientes. Ainda que o uso de múltiplos antipsicóticos seja comum, é sabido que essa prática não é baseada em evidências, pode comprometer o tratamento por falta de tolerância ou efetividade e implica em maiores riscos aos pacientes [[11](#), [12](#), [13](#), [14](#)].

Em um estudo conduzido em sete hospitais psiquiátricos, constatou-se que pacientes que recebem alta com mais de um antipsicótico têm desfechos significativamente piores tanto no estado mental quanto no funcionamento social [[15](#)]. As taxas internacionais de prescrição de clozapina variam de 2 a 3% do total de pacientes diagnosticados com esquizofrenia em partes dos Estados Unidos a quase 60% na China [[16](#), [17](#)]. Um estudo brasileiro realizado em CAPS da cidade de São Paulo, apenas 21,4% dos pacientes com ERT estavam em uso de clozapina, enquanto 56,3% faziam uso de mais de uma droga antipsicótica [[18](#)]. Em nossa amostra, 34 pacientes tinham prescrição de clozapina, o que representa 33,3% do grupo de refratários ou 8,9% do total de pacientes com esquizofrenia, apesar da grande quantidade de evidência acerca da superioridade em eficácia desse medicamento quando comparado a outros antipsicóticos no tratamento de ERT [[2](#), [3](#), [9](#), [10](#)].

Um estudo conduzido a partir da revisão de 2796 prontuários de indivíduos diagnosticados com esquizofrenia em quatro centros comunitários de saúde mental em Auckland, Nova Zelândia, revelou que um total de 917 (32,8%) indivíduos tinham prescrição de clozapina após uma média de 9,7 anos do primeiro surto [[19](#)]. Nos CAPS de João Pessoa, no momento dessa pesquisa, essa média foi de 17,6 anos (DP = 7,32).

Enquanto os antipsicóticos típicos podem ser obtidos gratuitamente nos próprios CAPS ou em farmácias populares, o acesso aos atípicos pelo SUS exige o preenchimento de uma série de documentos para o Programa de Medicamentos Excepcionais. A cidade de João Pessoa conta com apenas um local que faz essa dispensação. Não obstante, em nossa amostra os antipsicóticos atípicos foram mais prescritos tanto em monoterapia quanto no geral (97 prescrições de antipsicóticos atípicos contra 65 de antipsicóticos típicos no momento da pesquisa). Considerando-se essa superioridade de prescrição de atípicos, a burocracia relacionada a prescrição de clozapina não parece ser um fator preponderante para sua subprescrição.

Adicionalmente, uma coorte publicada em 2019 que analisou 62 250 indivíduos com esquizofrenia acompanhados por 20 anos indicou que a clozapina associada ao aripiprazol, especificamente, reduziu internações hospitalares em relação a clozapina em monoterapia de 23% para 14% [20]. Na população de nossa pesquisa, apenas um paciente do grupo de ERT estava fazendo uso de aripiprazol, em monoterapia, possivelmente por essa medicação não estar listada no Programa de Medicamentos Excepcionais.

Com relação a dificuldades na prescrição de clozapina, em um estudo conduzido na Dinamarca, 100 psiquiatras foram entrevistados por telefone acerca das suas experiências e impressões sobre a prescrição de clozapina. Foi demonstrado que, apesar da maioria (87,8%) estar ciente de sua recomendação para ERT, 67,4% responderam preferir usar polifarmácia a prescrever clozapina. Os psiquiatras entendiam a obrigatoriedade inicial de hemogramas semanais como uma questão problemática e um fardo para os pacientes [21].

Em nosso estudo, 100% dos psiquiatras que responderam ao questionário referiram a frequência das avaliações hematológicas como uma das principais dificuldades relacionadas à prescrição de clozapina, metade deles também trazendo essa questão como uma das principais queixas dos pacientes e de seus acompanhantes.

Não há estrutura para realizar hemogramas nas dependências dos CAPS de João Pessoa e a demora dos resultados caso o exame fosse referenciado à atenção primária, sob o risco de agranulocitose, faz com que a prescrição de clozapina talvez seja condicionada aos pacientes e familiares poderem arcar com os custos dos hemogramas em laboratórios particulares.

Esse estudo tem algumas limitações, sobretudo em relação ao diagnóstico de ERT. A revisão sistemática *Treatment Response and Resistance in Psychosis Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology*, publicada em 2017, levantou a problemática da falta de consistência na definição de ERT e estabeleceu um consenso. Critérios como entrevistas com escalas padronizadas e checagem sistemáticas de adesão terapêutica, inclusive através de níveis séricos de antipsicóticos, por exemplo, somaram-se ao critério das duas séries prévias de antipsicóticos já amplamente utilizado [22].

Há uma limitação técnica em nossa pesquisa nesse sentido, uma vez que foi realizada através de registros de prontuários. Ademais, o grupo que fez até dois tratamentos antipsicóticos incluiu, além dos pacientes que estavam até a segunda série de tratamento em monoterapia com dose e tempo adequados, pacientes que fizeram uso de combinação entre antipsicóticos desde a admissão nos serviços, habitualmente em subdose, e, ainda, pacientes que, embora tenham feito mais de dois tratamentos, o fizeram sem dose terapêutica ou tempo mínimo adequados. Dessa forma, perde-se o parâmetro de avaliação de refratariedade, visto que a monoterapia é recomendação fundamental do algoritmo de tratamento de esquizofrenia do IPAP para guiar a indicação de clozapina [4].

Outra questão relevante em nossa pesquisa foi que 34 (33,3%) dos pacientes com ERT que não faziam uso de clozapina tinham recebido clorpromazina, todos em regime de combinação entre antipsicóticos. Aparentemente e a julgar pelas doses prescritas (25 a 200mg), a prescrição de clorpromazina era feita para fins sedativos e não antipsicóticos. Provavelmente esta estratégia prescritiva, para fins sedativos, justifique o elevado percentual de prescrição deste antipsicótico.

O estudo apresenta ainda outras limitações. O número de tratamentos antipsicóticos foi estabelecido retrospectivamente, valendo-se em informações obtidas em prontuários. Nem sempre havia detalhes sobre tratamentos prévios à admissão no CAPS – possivelmente subestimando o grupo ERT. Não podemos garantir que as trocas de antipsicóticos quando não havia evolução médica que justificasse se deram devido a falha terapêutica – possivelmente superestimando o grupo ERT.

A adesão ao tratamento também pode ter sido superestimada, uma vez que esse parâmetro foi avaliado de acordo com registros médicos, que

podem estar incompletos. Um achado relevante é que 19 (59,38%) dos pacientes que têm prescrição de clozapina iniciaram seu uso nos últimos 15 meses, ao passo que os profissionais que responderam o questionário trabalham nesses CAPS em média há 1,08 ano (DP = 0,77) e atuam como psiquiatras há 1,99 anos (DP = 0,94).

O padrão das prescrições também parece vir abandonando a tendência histórica à combinação entre antipsicóticos. Esses dados possivelmente são um reflexo do novo paradigma da medicina baseada em evidências, movimento iniciado nos anos 90, que preconiza a formação médica a partir do entendimento de uma hierarquia de evidências científicas apontando para recomendações clínicas mais confiáveis e seguras para os pacientes [23, 24].

Conclusão

Esse estudo reitera a subprescrição de clozapina para ERT. Seus resultados podem guiar os psiquiatras e os serviços de saúde mental sobre a alta prevalência da associação entre antipsicóticos nesse grupo de pacientes em detrimento de terapêuticas baseadas em evidências científicas na cidade de João Pessoa. As autoridades governamentais, legalmente obrigadas a proporcionar o melhor tratamento para pessoas portadoras de transtornos psiquiátricos, deveriam garantir as condições materiais necessárias para atender pacientes que se beneficiariam da clozapina.

Ademais, é essencial que os psiquiatras que trabalham nos CAPS estejam capacitados para identificar e manejar ERT, disponham de estrutura local que garanta a monitorização hematológica necessária para a segurança prescritiva da clozapina e consequente dispensação do medicamento.

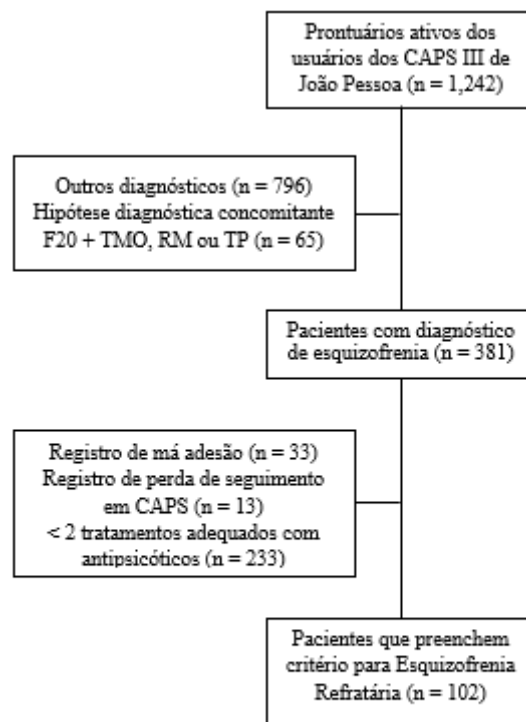
Referências

1. Dixon LB, Lehman AF, Levine J. Conventional antipsychotic medications for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1995;21:567. <https://doi.org/10.1093/schbul/21.4.567> PMID:8749885
2. Kane J, Hognifeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry.* 1988;45:789-96. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1988.01800330013001> PMID:3046553
3. Lindenmayer JP. Treatment refractory schizophrenia. *Psychiatr Q.* 2000;71(4):373-84. <https://doi.org/10.1023/A:1004640408501> PMID:11025914
4. Elkis H. Treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am.* 2007;30:511-33. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2007.04.001> PMID:17720034
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Centros de Atenção Psicossocial e Unidades de Acolhimento como lugares da atenção psicossocial nos territórios: orientações para elaboração de projetos de construção, reforma e ampliação de CAPS e de UA. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática. Brasília: Ministério da Saúde, 2015. 44 p. https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/centros_atencao_psicossocial_unidades_acolhimento.pdf
6. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria n. 336, de 19 de fevereiro de 2002. Estabelece que os Centros de Atenção Psicossocial poderão constituir-se nas seguintes modalidades de serviços: CAPS I, CAPS II e CAPS III, definidos por ordem crescente de porte/complexidade e abrangência populacional. <https://www.gov.br/saude/pt-br/aceso-a-informacao/acoes-e-programas/caps>

7. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, Samara M, Barbui C, Engel RR, Geddes JR, Kissling W, Stapf MP, Lässig B, Salanti G, Davis JM. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013;382(9896):951-962. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)60733-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)60733-3) PMID:23810019
8. Tiihonen J, Lonnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A, Haukka PJ. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet*. 2009;374(9690):620-627. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60742-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60742-X) PMID:19595447
9. Goren JL, Meterko M, Williams S, Young GJ, Baker E, Chou CH, Bauer MS. Antipsychotic prescribing pathways, polypharmacy, and clozapine use in treatment of schizophrenia. *Psychiatr Serv*. 2013;64(6):527-533. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.002022012> PMID:23450334
10. Kreyenbuhl J, Buchanan RW, Dickerson FB, Dixon LB. The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): updated treatment recommendations 2009. *Schizophr Bull*. 2010;36:94-103. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp130> PMID:19955388 - PMCID:PMC2800150
11. Lee B, Walker V. Polypharmacy as the initial second-generation antipsychotic treatment. *Psychiatr Serv*. 2008;59:717. <https://doi.org/10.1176/ps.2008.59.7.717> PMID:18586985
12. Tsutsumi C, Uchida H, Suzuki T, Watanabe K, Takeuchi H, Nakajima S, Kimura Y, Tsutsumi Y, Ishii K, Imasaka Y, Kapur S. The evolution of antipsychotic switch and polypharmacy in natural practice: a longitudinal perspective. *Schizophr Res*. 2011;130:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.05.013> PMID:21624824
13. Thien K, O'Donoghue B. Delays and barriers to the commencement of clozapine in eligible people with a psychotic disorder: a literature review. *Early Interv Psychiatry*. 2019;13:18. <https://doi.org/10.1111/eip.12683> PMID:29984888

14. Patrick V, Levin E, Schleifer S. Antipsychotic polypharmacy: is there evidence for its use? *J Psychiatr Pract.* 2005;11(4):248-257. <https://doi.org/10.1097/00131746-200507000-00005> PMid:16041235
15. Janssen B, Weinmann S, Berger M, Gaebel W. Validation of polypharmacy process measures in inpatient schizophrenia care. *Schizophr Bull.* 2004;30(4):1023-33. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a007117> PMid:15954205
16. Sernyak MJ, Rosenheck RA. Antipsychotic use in the treatment of outpatients with schizophrenia in the VA from fiscal years 1999 to 2006. *Psychiatr Serv.* 2008;59:567-569. <https://doi.org/10.1176/ps.2008.59.5.567> PMid:18451019
17. Tan CH, Shinfuku N, Sim K. Psychotropic prescription practices in east Asia: looking back and peering ahead. *Curr. Opin. Psychiatry.* 2008;21:645-650. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e32830e6dc4> PMid:18852575
18. Silveira ASA, Rocha DMLV, Attux CRF, Daltio CS, Silva LA, Elkis H, Kane JM, Bressan RA. Patterns of clozapine and other antipsychotics prescriptions in patients with treatment-resistant schizophrenia in community mental health centers in São Paulo, Brazil. *Arch Clin Psychiatry (São Paulo).* 2015;42(6):165-170. <https://doi.org/10.1590/0101-60830000000069>
19. Wheeler AJ. Treatment pathway and patterns of clozapine prescribing or schizophrenia in New Zealand. *Ann Pharmacother.* 2008;42(6):852-860. <https://doi.org/10.1345/aph.1K662> PMid:18477732
20. Tiihonen J, Taipale H, Mehtälä J, Vattulainen P, Correll CU, Tanskanen A. Association of antipsychotic polypharmacy vs monotherapy with psychiatric rehospitalization among adults with schizophrenia. *JAMA Psychiatry.* 2019;76(5):499-507. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.4320> PMid:30785608 - PMCID:PMC6495354

21. Nielsen J, Dahm M, Lublin H, Taylor D. Psychiatrists' attitude towards and knowledge of clozapine treatment. *J Psychopharmacol*. 2010;24(7):965-971. <https://doi.org/10.1177/0269881108100320> PMID:19164499
22. Howes OD, McCutcheon R, Agid O, Bartolomeis A, van Beveren NJ, Birnbaum ML, Bloomfield MAP, Bressan RA, Buchanan RW, Carpenter WT, Castle DJ, Citrome L, Daskalakis ZJ, Davidson M, Drake RJ, Dursun S, Ebdrup BH, Elkis H, Falkai P, Fleischacker WW, Gadelha A, Gaughran F, Glenthøj BY, Graff-Guerrero A, Hallak JEC, Honer WG, Kennedy J, Kinon BJ, Lawrie SM, Lee J, Leweke FM, MacCabe JH, McNabb CB, Meltzer H, Möller H-J, Nakajima S, Pantelis C, Marques TR, Remington G, Rossell SL, Russell BR, Siu CO, Suzuki T, Sommer IE, Taylor D, Thomas N, Üçok A, Umbricht D, Walters JTR, Kane J, Correll CU. Treatment-resistant schizophrenia: treatment response and resistance in psychosis (TRRIP) working group consensus guidelines on diagnosis and terminology. *Am J Psychiatry*. 2017;174(3):216-229. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16050503> PMID:27919182 - PMCID:PMC6231547
23. Guyatt G. Evidence-based medicine. *JAMA*. 1992;268(17):2420. <https://doi.org/10.1001/jama.1992.03490170092032> PMID:1404801
24. Djulbegovic B, Guyatt GH. Progress in evidence-based medicine: a quarter century on. *The Lancet*. 2017;390(10092):415-423. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31592-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31592-6) PMID:28215660



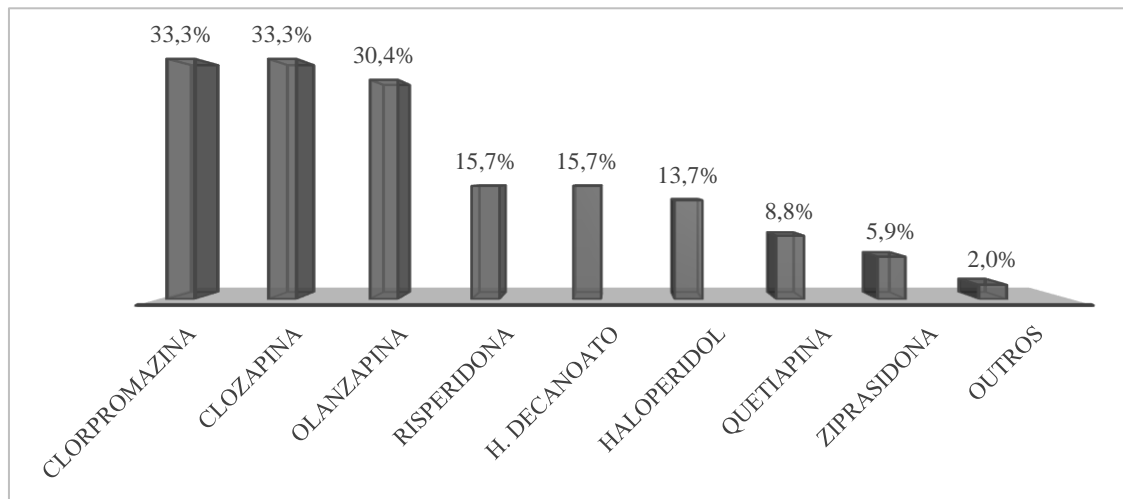
CAPS: Centro de Atenção Psicossocial; TMO: transtorno mental orgânico; RM: retardo mental; TP: transtorno de personalidade.



Figura 1. População do estudo – de todos os pacientes que preenchem critério para ERT

↑ **Tabela 1.** Perfil do paciente com esquizofrenia resistente

Variável	Paciente com esquizofrenia resistente (n = 102)
Gênero	69 homens (67,6%) e 33 mulheres (32,4%)
Idade (anos) – M (DP)	41,29 (12,1)
Idade no primeiro episódio (anos) – M (DP)	23,53 (8,55)
Duração da doença (anos) – M (DP)	17,44 (10,66)
Tempo de CAPS (anos) – M (DP)	7,84 (4,27)
Tempo do primeiro episódio até o uso de clozapina (anos) – M (DP)	17,6 (7,32)



H.decanoato = Haldol decanoato

↑ **Figura 2.** Drogas antipsicóticas prescritas para pacientes com esquizofrenia resistente nos CAPS

↑ **Tabela 2.** Entraves para prescrição e queixas mais frequentes -sobre a clozapina - relatadas pelos pacientes aos médicos dos CAPS de João Pessoa (n = 4)

Dificuldades de prescrição	Percentual (%)
Rotina com hemogramas	100
Compreender progressão da dose (50%)	50
Estrutura para acompanhamento (50%)	50
Efeitos colaterais intensos (50%)	50
Perfil metabólico da droga (25%)	25
Surto grave em descontinuação (25%)	25
Burocracia envolvida na dispensação da droga (25%)	25
Queixas dos pacientes relatadas pelos médicos	
Sedação	100
Sialorreia	100
Rotina com hemogramas	50
Aumento do apetite	50
Hipotímia	25
Constipação	25
Hipotensão Postural	25