

Análise da Polimedicação em Pacientes com Esquizofrenia em Ponta Grossa

Frederico Picanço Wambier , Tarcísio Fanha Dornelles , Fabiana Postiglioni Mansani ,
Julia Hennerberg Hessman 

Resumo

Introdução: A esquizofrenia é uma doença crônica que demanda grandes esforços do sistema de saúde, com tratamento baseado em antipsicóticos, preferencialmente utilizados em monoterapia. A polifarmácia é contraindicada devido ao aumento do risco de efeitos adversos e à falta de evidências de melhor resposta clínica.

Objetivos: Determinar a prevalência de polifarmácia de antipsicóticos, a ocorrência de sobredose e subdose, e o uso de clozapina no CAPS II em Ponta Grossa-PR.

Metodologia: Foram avaliados 483 prontuários, dos quais 340 foram excluídos. A análise incluiu as prescrições de 143 pacientes com diagnóstico de esquizofrenia no período de 01/01/2021 a 26/09/2022, no CAPS II de Ponta Grossa-PR. Considerou-se polifarmácia de antipsicóticos a prescrição de duas ou mais drogas. Sobredose foi definida como qualquer prescrição com dose acima da máxima recomendada ou quando a soma das doses de mais de um antipsicótico excedia 100% da dose máxima para cada droga. Casos de subdose foram identificados quando a dose prescrita estava abaixo da recomendada na literatura.

Resultados: Observou-se que 59,44% dos pacientes com esquizofrenia estavam em tratamento com polifarmácia de antipsicóticos, 21,67% estavam em sobredose e 29,37% em subdose.

Conclusão: O perfil terapêutico dos pacientes do CAPS II diverge do encontrado na literatura. A taxa de polifarmácia e de sobredose é maior do que a observada em outras análises, enquanto o uso de clozapina é consideravelmente menor.

Palavras-chave: Esquizofrenia, Antipsicóticos, Clozapina, Polifarmácia.

Introdução

Transtornos psicóticos, como a esquizofrenia, são caracterizados por delírios, alucinações, pensamento ou discurso desorganizados, movimentos anormais, como catatonia, e sintomas negativos. A esquizofrenia é uma doença crônica que causa graves alterações funcionais, afetando as motivações, conexões afetivas e cognição do indivíduo. Os primeiros sintomas geralmente surgem entre o final da adolescência e meados dos 30 anos, com uma evolução lenta e progressiva, que pode se manifestar de formas variadas. Muitas vezes, uma fase prodrômica, mar-

cada por sintomas negativos, antecede os sintomas psicóticos, resultando em significativas perdas na função social e na qualidade de vida tanto do paciente quanto de seus familiares.

Estima-se que aproximadamente 0,32% da população mundial tenha esquizofrenia, com uma taxa de 0,45% para a população acima de 20 anos. No Brasil, um estudo de Carteri et al. (2020) avaliou a prevalência e o impacto da esquizofrenia e outros transtornos mentais, registrando mais de 150.000 internações hospitalares anuais entre 2009 e 2019, com custos hospitalares superiores a 67 milhões de

Universidade Estadual de Ponta Grossa, Setor de Ciências Biológicas, Departamentos de Medicina.
Ponta Grossa, (PR), Brasil



Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições, desde que o trabalho original seja corretamente citado.

<https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.rmrp.2024.205322>

dólares americanos. Apesar da prevalência relativamente baixa, a esquizofrenia contribui com 1,7% na estimativa global de anos de vida perdidos devido a todas as enfermidades, resultando em mais de 13 milhões de anos de vida saudável perdidos apenas em 2016. Pacientes com esquizofrenia podem ter uma expectativa de vida reduzida, com uma perda média de 13 a 15 anos. Além disso, esses pacientes apresentam uma mortalidade 51% maior em comparação com a população geral, embora esses números possam variar de acordo com a localização e as características dos pacientes.

O tratamento da esquizofrenia baseia-se no uso de antipsicóticos, que devem ser utilizados em monoterapia com a menor dose efetiva conhecida para o tratamento de episódios psicóticos. O ajuste da dose pode ser necessário até o limite máximo, conforme a resposta clínica. Se a dose máxima for alcançada sem resposta satisfatória, o antipsicótico deve ser substituído. Tentativas de utilizar doses superiores às recomendadas podem ocorrer em casos de esquizofrenia mais resistente.

Os antipsicóticos são antagonistas do receptor D2 da dopamina e são divididos em típicos (de primeira geração) e atípicos (de segunda geração). Antipsicóticos típicos também possuem ações anticolinérgicas, adrenérgicas alfa-1 e anti-histamínicas, o que pode causar efeitos extrapiramidais. Antipsicóticos de segunda geração combinam a função antagonista do receptor D2 com o receptor 5-HT_{2A} da serotonina, melhorando o tratamento dos sintomas negativos e reduzindo a incidência de efeitos extrapiramidais.

A escolha dos antipsicóticos para o tratamento da esquizofrenia depende de fatores como disponibilidade do medicamento, condições socioeconômicas do paciente, rede de apoio, histórico clínico e tentativas prévias de tratamento. Em alguns casos, pode-se prescrever uma combinação de medicamentos, incluindo antidepressivos e/ou benzodiazepínicos, para tratar sintomas associados como ansiedade. A polifarmácia de antipsicóticos, caracterizada pelo uso de dois ou mais antipsicóticos, pode ser tentada para aumentar a eficácia ou minimizar efeitos colaterais. No entanto, a combinação prolongada pode aumentar o risco de efeitos adversos e arritmias sem oferecer benefícios adicionais claros. A polifarmácia pode ser considerada em casos de esquizofrenia resistente, com o uso da clozapina para potencializar o efeito do tratamento.

A esquizofrenia resistente ao tratamento é definida como a ausência de melhora clínica após tentativas separadas com dois antipsicóticos diferentes em dose máxima. A clozapina é o único medicamento recomendado para esses casos e é reservado para pacientes com esquizofrenia resistente, afetando cerca de 34% dos pacientes com a doença.

Este estudo tem como objetivos determinar a prevalência de polifarmácia de antipsicóticos, a ocorrência de subdose e sobredose, e a taxa de uso de clozapina em pacientes com esquizofrenia atendidos na rede pública de saúde pelo Centro de Atenção Psicossocial II (CAPS II) no município de Ponta Grossa-PR.

Metodologia

Este estudo descritivo, transversal e de abordagem quantitativa foi realizado através da análise de prontuários do Centro de Atenção Psicossocial II (CAPS II) de Ponta Grossa/PR, com o objetivo de verificar a prevalência de polifarmácia, subdosagem e sobredosagem no uso de antipsicóticos em pacientes com esquizofrenia.

Os critérios de inclusão foram: prontuários de pacientes do CAPS II de Ponta Grossa com diagnóstico de esquizofrenia (CID-10 – F20) em acompanhamento ou seguimento, cuja última consulta tenha ocorrido após 01/01/2021. Foram excluídos prontuários sem registro de prescrição na última consulta registrada. A coleta de dados foi realizada entre 26/09/2022 e 30/09/2022, após a aprovação do estudo pelo Comitê de Ética da Universidade Estadual de Ponta Grossa.

Foram analisados os medicamentos prescritos e suas dosagens nos prontuários incluídos, e identificadas as prescrições de polifarmácia. Usuários de haloperidol oral ou depot foram avaliados conjuntamente como uma única categoria.

Os pacientes em uso de clozapina foram identificados e, em caso de polifarmácia, receberam as mesmas análises do grupo geral. Como não houve análise do histórico médico longitudinal dos pacien-

tes, aqueles em uso de clozapina não foram considerados resistentes ao tratamento, pois é possível que tenham recebido a prescrição de clozapina sem tentativas anteriores com outros antipsicóticos; portanto, foram classificados apenas como “usuários de clozapina”.

Foi realizado o levantamento das situações de subdosagem e sobredosagem, e identificados os medicamentos envolvidos. As doses utilizadas para a análise de subdosagem e sobredosagem estão descritas na Tabela 1. Sobredosagem foi definida como a prescrição de um antipsicótico em doses superiores à dose máxima recomendada ou, em casos de polifarmácia, quando a soma das porcentagens das doses máximas prescritas ultrapassava 100%. Subdosagem foi definida como a prescrição de doses abaixo das recomendadas na literatura.

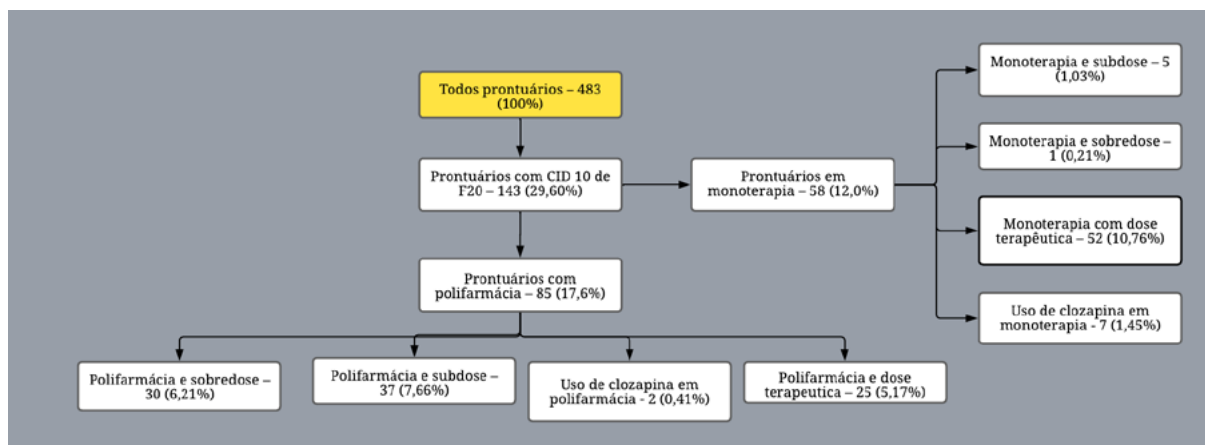
Um total de 483 prontuários foi analisado, dos quais 143 foram incluídos no estudo por atenderem aos critérios de inclusão. Foram excluídos 340 prontuários: 268 por falta de registro de diagnóstico de esquizofrenia, 70 por ausência de registro de consulta com profissional psiquiatra após 01/01/2021, e 2 por falta de registro do tratamento utilizado. A análise dos prontuários incluídos foi esquematizada em um fluxograma na Imagem 1.

Tabela 1 - Antipsicóticos com suas respectivas doses mínimas efetivas e doses máximas recomendadas

Antipsicótico	Dosagem mínima	Dosagem máxima
Haloperidol	2 mg/dia	20 mg/dia
Haloperidol injetável	30 mg/semana	300 mg/4 semanas
Clorpromazina	200 mg/dia	1000 mg/dia
Clozapina	300 mg/dia	900 mg/dia
Olanzapina	5 mg/dia	20 mg/dia
Quetiapina	150 mg/dia	750 mg/dia
Risperidona	2 mg/dia	16 mg/dia
Ziprasidona	40 mg/dia	160 mg/dia
Levomepromazina	200 mg/dia*	1200 mg/dia
Zuclopentixol injetável	200 mg/semana	600 mg/semana
Aripiprazol	10 mg/dia	30 mg/dia

Fonte: Taylor D, E. BTR, Young A. The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry. 14th ed. Hoboken, NJ, NJ: Wiley Blackwell; 2021. * Lal S, Nair NPV. Is levomepromazine a useful drug in treatment-resistant schizophrenia? Acta Psychiatrica Scandinavica [Internet]. 1992 Mar [cited 2022 Dec 18];85(3):243–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1561898/>

Imagem 1 - Fluxograma dos dados coletados dos prontuários



Fonte: Dados do CAPS II, elaborado pelo autor

Resultados

Foram analisados um total de 483 prontuários em aberto do CAPS II. Desses, 340 foram excluídos por não apresentarem diagnóstico de esquizofrenia ou por não terem registro de consulta psiquiátrica após a data estipulada. Assim, 143 prontuários atenderam aos critérios de inclusão, contendo diagnóstico prévio de esquizofrenia e registro de tratamento.

Entre os prontuários incluídos na análise, 85 (59,44%) pacientes com esquizofrenia estavam em uso de mais de um antipsicótico, enquanto 58 (40,56%) estavam sendo tratados com monoterapia.

Nos pacientes tratados com polifarmácia, 57 estavam usando dois medicamentos (39,86%), 24 (16,78%) tinham prescrição para três medicamentos antipsicóticos e apenas 4 (2,80%) estavam sendo tratados com quatro antipsicóticos. A quantidade de antipsicóticos utilizados pelos pacientes com polifarmácia está representada no Gráfico 1.

Quanto à dosagem administrada, entre os pacientes em esquemas terapêuticos com mais de um antipsicótico, 25 (17,48%) estavam com todos os antipsicóticos prescritos nas doses terapêuticas recomendadas. Em contrapartida, 34 (23,77%) apresentaram medicamentos prescritos com doses abaixo das recomendadas, e 30 (20,98%) tinham medicamentos com doses acima do recomendado. Entre os pacientes em monoterapia, 53 (37,06%) estavam com antipsicótico na dose terapêutica, 4 (2,80%) estavam com doses abaixo do recomendado e 1 (0,70%) paciente estava com antipsicótico em sobredosagem.

Em relação às subdoses, foram identificados 42 pacientes com medica-

mentos abaixo da dose terapêutica, com três medicamentos diferentes encontrados nessa condição. A clorpromazina foi o medicamento mais frequente em doses baixas, com 28 (19,58%) prescrições. Outros medicamentos em subdose foram quetiapina (5,0%), risperidona (5,6%) e clozapina (0,7%). Os dados estão representados na Figura 1.

Nos casos de sobredosagem, incluindo pacientes em polifarmácia e monoterapia, foram encontrados 31 casos (21,67%) com prescrições em doses superiores às recomendadas. Desses, 5 (3,5%) eram prescrições de olanzapina e 1 (0,7%) de haloperidol. Os outros casos corresponderam a combinações de doses de mais de um antipsicótico.

No que diz respeito ao uso de clozapina, foi relatado que 9 pacientes (6,3%) estavam em uso do medicamento. Desses, 2 (1,4%) tinham a clozapina combinada com outro antipsicótico; um estava em sobredosagem e outro em subdose, mas a clozapina estava em dose terapêutica em ambos os casos. Os 7 restantes (4,9%) estavam em tratamento com apenas clozapina, sendo que 1 (0,7%) estava em subdose.

Entre os antipsicóticos prescritos, o mais frequente foi o haloperidol (49,65%), com 71 pacientes. O segundo mais prescrito foi a risperidona, com 54 pacientes (37,76%), seguido pela olanzapina, com 48 pacientes (33,56%), e a clorpromazina, com 46 pacientes (32,16%). Outros antipsicóticos prescritos incluíram quetiapina (7,0% de prescrições), clozapina e levomepromazina (6,3% cada), zuclopentixol (4,19%), aripiprazol (3,5%) e ziprasidona (1,4%). As frequências dos antipsicóticos estão dispostas no Gráfico 2.

Entre os pacientes com prescrição de dois antipsicóticos, as combinações mais comuns foram com haloperidol. A combinação mais frequente foi com clorpromazina (16,08%), seguida por olanzapina (11,18%) e risperidona (9,09%). Entre as combinações com três medicamentos, duas foram mais frequentes: haloperidol, clorpromazina e risperidona (4,89%) e haloperidol, olanzapina e clorpromazina (3,5%). Não foram observadas combinações de quatro medicamentos. As combinações de medicamentos podem ser analisadas na Tabela 2.

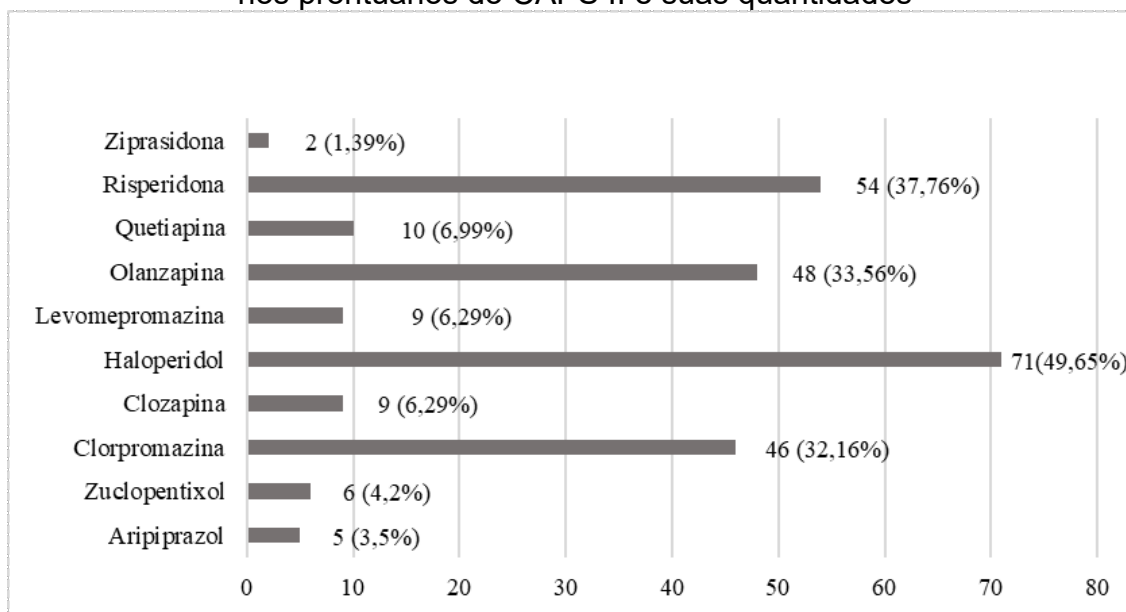
GRÁFICO 1 - Quantidade de antipsicóticos em pacientes com polifarmácia



Fonte: Dados do CAPS II, elaborado pelo autor

Legenda: Porcentagens em relação ao número de pacientes em polifarmácia

GRÁFICO 2 - Lista dos antipsicóticos registrados nos prontuários do CAPS II e suas quantidades



Fonte: Dados do CAPS II, elaborado pelo autor

Legenda: Porcentagens em relação ao número de pacientes com diagnóstico de esquizofrenia

Tabela 2: Combinações dos antipsicóticos e suas frequências (n=85) (continua)

Antipsicóticos	N (%)
Clopixol	1 (1,17%)
*Aripiprazol	1 (1,17%)
Clorpromazina	3 (3,52%)
*Aripiprazol	1 (1,17%)
*Clopixol	1 (1,17%)
*Quetiapina	1 (1,17%)
Haloperidol	55 (64,70%)
*Aripiprazol	1 (1,17%)
*Clorpromazina	23 (27,05%)
**Clozapina	1 (1,17%)
**Levomepromazina	1 (1,17%)
**Risperidona	7 (8,23%)
**Ziprasidona	2 (2,35%)
*Levomepromazina	2 (2,35%)
*Olanzapina	16 (18,82%)
**Clorpromazina	5 (5,88%)
***Levomepromazina	1 (1,17%)
**Levomepromazina	2 (2,35%)
**Risperidona	2 (2,35%)
***Levomepromazina	1 (1,17%)
*Risperidona	13 (15,29%)
**Olanzapina	1 (1,17%)
***Clorpromazina	1 (1,17%)
Olanzapina	13 (15,29%)
*Aripiprazol	1 (1,17%)
*Clopixol	2 (2,35%)
*Clorpromazina	7 (8,23%)
**Risperidona	3 (3,52%)
*Clozapina	1 (1,17%)

**Levomepromazina	1 (1,17%)
*Levomepromazina	1 (1,17%)
*Quetiapina	1 (1,17%)
Quetiapina	2 (2,35%)
*Clonixol	2 (2,35%)
Risperidona	11 (12,94%)
*Clorpromazina	6 (7,05%)
**Quetiapina	1 (1,17%)
*Olanzapina	4 (4,70%)
**Clorpromazina	1 (1,17%)
***Quetiapina	1 (1,17%)
*Quetiapina	1 (1,17%)

Fonte: Dados do CAPS II, elaborado pelo autor

Legenda: Medicamento sem asterisco corresponde a primeira droga da combinação; um asterisco corresponde a segunda droga da combinação; dois asteriscos, a terceira; três asteriscos, a quarta droga.

Nota: N se refere ao total de pacientes em polifarmácia.

Discussão

A análise revelou que a proporção de pacientes com diagnóstico de esquizofrenia no CAPS II corresponde a cerca de um terço (29,6%) dos pacientes em seguimento, variando significativamente em comparação com outras regiões do Brasil. Por exemplo, um estudo realizado em Montes Claros, Minas Gerais, encontrou uma prevalência de 50,5% de esquizofrenia entre os usuários. Outro estudo em Paulo Afonso, na Bahia, relatou uma prevalência de 41,3% para esquizofrenia e outros transtornos psicóticos. Em Ilhéus, a prevalência foi de 30,0%, e em Maceió, 53,9% na rede pública.

Identificou-se que 59,44% dos pacientes com diagnóstico de esquizofrenia estavam em uso de polifarmácia antipsicótica, enquanto 40,56% estavam em mono-

terapia. Este dado demonstra uma maior tendência de prescrição de múltiplos antipsicóticos no CAPS II, em contraste com dados de outros estudos. Por exemplo, Qiu et al. (2018) encontraram uma predominância de monoterapia, com 87,3% dos pacientes em instituições chinesas e 80,1% em um banco de dados japonês. Nos EUA, 77% dos pacientes com esquizofrenia estavam em monoterapia ao receber alta de hospitais psiquiátricos.

Entre os antipsicóticos prescritos, o haloperidol foi o mais comum, prescrito para 49,65% dos pacientes com esquizofrenia. Também foi o mais utilizado em combinações de antipsicóticos, sendo a combinação mais frequente com clorpromazina. Kantorski et al. (2021) observaram resultados semelhantes no CAPS de Pelotas, com o haloperidol sendo o mais pres-

crito. Roh et al. (2013) relataram que, em Seul, o haloperidol era o antipsicótico mais comum em combinações no início de 2005, mas cinco anos depois a combinação mais frequente passou a ser quetiapina com risperidona, o que não corresponde aos achados do CAPS II de Ponta Grossa.

O estudo identificou 21,67% de casos com sobredosagem de antipsicóticos, sendo apenas um em monoterapia. Roh et al. (2013) encontraram 18,4% de sobredosagem entre pacientes em monoterapia em Seul, um valor próximo ao encontrado na amostra do CAPS II. A sobredosagem pode levar a efeitos adversos graves, como prolongamento do intervalo QT, efeitos extrapiramidais, hipotensão postural e sedação. A polifarmácia aumenta o risco de complicações associadas aos antipsicóticos.

Por outro lado, antipsicóticos em subdose podem aumentar o risco de piora e recidivas de crises psicóticas. No CAPS II, 29,37% dos pacientes estavam em subdose, em comparação com 17,6% encontrado por Kantorski et al. (2021).

Foram encontrados 9 pacientes em uso de clozapina, representando 6,3% dos pacientes com esquizofrenia. Estudos em Fortaleza e São José do Rio Preto mostraram taxas de uso de clozapina significativamente mais altas, com 64,87% e 17,64%, respectivamente. Essa discrepância pode indicar subutilização da clozapina no CAPS II. Estudos na Inglaterra e Seul também mostraram taxas mais altas de uso de clozapina em comparação com o observado no CAPS II, sugerindo que o tratamento para pacientes resistentes está sendo subutilizado.

As limitações deste estudo incluem a falta de análise longitudinal da história clínica dos pacientes, o que impediu uma ava-

liação mais precisa da resistência ao tratamento, que foi inferida indiretamente pela prescrição de clozapina. Além disso, não foi realizada uma análise aprofundada das justificativas para a escolha de polifarmácia.

Conclusão

Os dados demonstram que as frequências de prescrições para pacientes com esquizofrenia no CAPS II de Ponta Grossa estão em desacordo com a literatura existente. A taxa de polifarmácia antipsicótica é maior do que a relatada em outros estudos, assim como os casos de sobredosagem, o que pode aumentar o risco de efeitos adversos sem benefícios claros para os pacientes.

Além disso, as taxas de uso de clozapina são consideravelmente mais baixas do que as encontradas em outros estudos, indicando uma possível subutilização deste medicamento para pacientes resistentes. São necessários estudos futuros para investigar a discrepância entre os dados encontrados e a literatura sobre o assunto.

Referência

1. American Psychiatric Association (APA). Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.
2. Baandrup L. Polypharmacy in schizophrenia. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology [Internet]. 2020 Jan 15 [cited 2022 Dec 1];126(3):183–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31908124/>
3. GBD Results [Internet]. Institute for Health Metrics and Evaluation. 2022 [cited 2022 Dec 1]. Available from: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/?params=gbd-api-2019-permalink/27a7644e8ad28e739382d31e77589dd7>
4. Carteri RB, Osés JP, Cardoso T de A, Moreira FP, Jansen K, Silva RA da. A closer look

- at the epidemiology of schizophrenia and common mental disorders in Brazil. *Dementia & Neuropsychologia* [Internet]. 2020 Sep [cited 2022 Dec 1];14(3):283–9. Available from: <https://www.scielo.br/j/dn/a/6NjRRrzDWPk6PjQv3kMKGTK/?lang=en>
5. Charlson FJ, Ferrari AJ, Santomauro DF, Diminic S, Stockings E, Scott JG, et al. Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016. *Schizophrenia Bulletin* [Internet]. 2018 May 12 [cited 2022 Dec 1];44(6):1195–203. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29762765/>
6. Hjorthøj C, Stürup AE, McGrath JJ, Nordentoft M. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry* [Internet]. 2017 Apr [cited 2022 Dec 1];4(4):295–301. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28237639/>
7. Laursen TM, Nordentoft M, Mortensen PB. Excess Early Mortality in Schizophrenia. *Annual Review of Clinical Psychology* [Internet]. 2014 Mar 28 [cited 2022 Dec 1];10(1):425–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24313570/>
8. Remington G, Addington D, Honer W, Ismail Z, Raedler T, Teehan M. Guidelines for the Pharmacotherapy of Schizophrenia in Adults. *The Canadian Journal of Psychiatry* [Internet]. 2017 Jul 13 [cited 2022 Dec 1];62(9):604–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28703015/>
9. National Institute for Health and Care Excellence. Psychosis and Schizophrenia in Adults: Treatment and Management [Internet]. [London]: NICE; 2014 [updated 2014 Mar; cited 2022 Dec 16]. (Clinical guideline [CG178]). Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178>
10. Taylor D, E. BTR, Young A. The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry. 14th ed. Hoboken, NJ, NJ: Wiley Blackwell; 2021.
11. Castle DJ, Buckley PF. Schizophrenia. 2nd ed. London, England: Oxford University Press; 2014.
12. Lin S-K. Antipsychotic Polypharmacy: A Dirty Little Secret or a Fashion? *International Journal of Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2019 Dec 23 [cited 2022 Dec 17];23(2):125–31. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7093996/>
13. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology* : neuroscientific basis and practical applications. 5th ed. Editorial: S.L.: Cambridge Univ Press; 2021.
14. Patrick V, Levin E, Schleifer S. Antipsychotic Polypharmacy: Is There Evidence for its Use? *Journal of Psychiatric Practice* [Internet]. 2005 Jul [cited 2023 Mar 7];11(4):248–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16041235/>
15. Christy J, Burnside D, Agius M. Combining antipsychotics; is this strategy useful? *Psychiatria Danubina* [Internet]. 2014 [cited 2023 Mar 7];26 Suppl 1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25413558/>
16. Lähteenvuo M, Tiihonen J. Antipsychotic Polypharmacy for the Management of Schizophrenia: Evidence and Recommendations. *Drugs* [Internet]. 2021 Jul [cited 2023 Mar 7];81(11):1273–84. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40265-021-01556-4>
17. Grech P, Taylor D. Long-term antipsychotic polypharmacy: how does it start, why does it continue? *Therapeutic Advances in Psychopharmacology* [Internet]. 2011 Nov 30 [cited 2022 Dec 1];2(1):5–11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3736927/>
18. Armstrong KS, Temmingh H. Prevalence of and factors associated with antipsychotic polypharmacy in patients with serious mental illness: Findings from a cross-sectional study in an upper-middle-income country. *Revista Brasileira de Psiquiatria* [Internet]. 2017 Feb 6 [cited 2022 Dec 1];39(4):293–301. Available from: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/qMrLPqJdkPDfFrDyCrQmC5w/?lang=en>
19. Howes OD, McCutcheon R, Agid O, de Bartolomeis A, van Beveren NJM, Birnbaum ML, et al. Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology. *American Journal of Psychiatry* [Internet]. 2017 Mar [cited 2022 Dec 1];174(3):216–29. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27919182/>
20. Flanagan RJ, Lally J, Gee S, Lyon R, Every-Palmer S. Clozapine in the treatment of refractory schizophrenia: a practical guide for healthcare professionals. *British Medical Bulletin* [Internet]. 2020 Sep [cited 2022

- Dec 1];135(1):73–89. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32885238/>
21. Potkin SG, Kane JM, Correll CU, Lindenmayer J-P, Agid O, Marder SR, et al. The neurobiology of treatment-resistant schizophrenia: paths to antipsychotic resistance and a roadmap for future research. *NPJ Schizophrenia* [Internet]. 2020 Jan 7 [cited 2022 Dec 1];6(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31911624/>
 22. Lal S, Nair NPV. Is levomepromazine a useful drug in treatment-resistant schizophrenia? *Acta Psychiatrica Scandinavica* [Internet]. 1992 Mar [cited 2022 Dec 18];85(3):243–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1561898/>
 23. Rodrigues CAO, Santos NHF, Barbosa SFA, Araújo DD de, Gusmão ROM, Vieira MA. Perfil de pacientes atendidos em um centro de atenção psicossocial. *Revista de Enfermagem UFPE on line* [Internet]. 2019 Sep 23 [cited 2022 Dec 1];13. Available from: <https://periodicos.ufpe.br/revistas/revistaenfermagem/article/view/242177>
 24. Barbosa CG, Meira PRM, Nery JS, Gondim BB. Perfil epidemiológico dos usuários de um Centro de Atenção Psicossocial. *SMAD, Rev Eletrônica Saúde Mental Álcool Drog* [Internet]. 27 de fevereiro de 2020 [citado 1 de dezembro de 2022];16(1):1-8. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/smad/article/view/167091>
 25. Freitas AA, de Souza RC. caracterização clínica e sociodemográfica dos usuários de um centro de atenção psicossocial (CAPES). *Revista Baiana de Saúde Pública* [Internet]. 2010 Jan 1 [cited 2022 Dec 1];34(3):530. Available from: <https://rbsp.sesab.ba.gov.br/index.php/rbsp/article/view/53>
 26. Santos, Moraes C, Célia R, Jairo Calado Cavalcante, Mércia Zeviani Brêda, Bento J. O perfil epidemiológico dos usuários de um centro de atenção psicossocial. *Revista de Enfermagem UFPE on line* [Internet]. 2013 [cited 2022 Dec 1];7(3):679–87. Available from: <https://periodicos.ufpe.br/revistas/revistaenfermagem/article/view/10280>
 27. Qiu H, He Y, Zhang Y, He M, Liu J, Chi R, et al. Antipsychotic polypharmacy in the treatment of schizophrenia in China and Japan. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry* [Internet]. 2018 Oct 12 [cited 2022 Dec 1];52(12):1202–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30309245/>
 28. Ortiz G, Hollen V, Schacht L. Antipsychotic Medication Prescribing Practices Among Adult Patients Discharged From State Psychiatric Inpatient Hospitals. *Journal of Psychiatric Practice* [Internet]. 2016 Jul [cited 2022 Dec 1];22(4):283–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27427840/>
 29. Kantorski LP, Treichel CA dos S, Santos CG dos, Menezes ES de, Almeida MD de, Alves PF, et al. Prevalence of psychotropic drug use and conformity of therapeutic dose among mental health users. *Revista Brasileira de Enfermagem* [Internet]. 2021 [cited 2022 Dec 1];74(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34406232/>
 30. Roh D, Chang J-G, Kim C-H, Cho H-S, An SK, Jung Y-C. Antipsychotic polypharmacy and high-dose prescription in schizophrenia: a 5-year comparison. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry* [Internet]. 2013 May 13 [cited 2022 Dec 1];48(1):52–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23671214/>
 31. Leucht S, Bauer S, Sifakis S, Hamza T, Wu H, Schneider-Thoma J, et al. Examination of Dosing of Antipsychotic Drugs for Relapse Prevention in Patients With Stable Schizophrenia. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2022 Dec 1];78(11):1238. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34406325/>
 32. De Sousa Soares D, Rolim Carvalho D, Trinta Ribeiro MD, Bessa Diniz EJ, Ferreira Rêgo Neto A. Prevalence and predictors of treatment-resistant schizophrenia in a tertiary hospital in Northeast Brazil. *Trends in Psychiatry and Psychotherapy* [Internet]. 2021 [cited 2022 Dec 1]; Available from: <https://www.scielo.br/j/trends/a/XnPGdHbrBDbr48yCxWf3Bh/>
 33. Cezaretto M, Silva EF de SF, Ambrizzi A, Biase VED de, Silva E de F, Cruz EMTN da, et al. Perfil clínico e sociodemográfico de pacientes com esquizofrenia refratária tratados em um centro terciário. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria* [Internet]. 2014 Sep [cited 2022 Dec 1];63(3):185–90. Available from: <https://www.scielo.br/j/jbpsiq/a/4DWgvb4XyJFvYRThzXL8gDH/?lang=pt>
 34. Stokes I, Griffiths SL, Jones R, Everard L, Jones PB, Fowler D, et al. Prevalence of treatment resistance and clozapine use in early intervention services. *BJPsych Open* [Internet]. 2020 Sep [cited 2022 Dec 1];6(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32938513/>

Contribuições dos autores:

FPW - Coleta e interpretação dos dados e redação

TFD - Desenho do estudo e revisão e aprovação da versão final

FPM - Responsável pela exatidão e integridade da aprovação pelo comitê de ética

JHH - Revisão de texto e redação

Não houve qualquer apoio financeiro ou financiamento durante esse estudo.

Autor Correspondente:

Frederico Picanço Wambier

fredericowambier@gmail.com

Recebido: 05/12/2022

Aprovado: 13/06/2023

Editor: Profa. Dra. Ada Clarice Gastaldi
