

## NOTA TÉCNICA

### IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

**CÂMARA/VARA:** 2ª vara Cível da Infância e da Juventude

**COMARCA:** Belo Horizonte

### I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2024.0006036

**IDADE:** 17 anos

**Sexo:** masculino

**DOENÇA(S) INFORMADA(S):** F20.1, F29, F70, F84, G40.0

**PEDIDO DA AÇÃO:** Clozapina 25 mg, Clozapina 100 mg

**FINALIDADE / INDICAÇÃO:** Como opção de terapêutica farmacológica específica, para o manejo das morbidades apresentadas pelo paciente, refratário às alternativas regularmente disponíveis na rede pública.

### II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Emitir parecer, acerca de eventual evidência científica sobre a adequação e eficácia dos tratamentos em face do quadro clínico da parte autora.

**R.: A clozapina permanece como a opção farmacológica mais eficaz para esquizofrenia resistente, mas seu uso requer abordagem individualizada, suporte técnico e monitoramento contínuo. A subutilização, em grande parte motivada por barreiras práticas, pode comprometer o prognóstico desses pacientes. É recomendável o uso racional e mais oportuno da clozapina, acompanhado de investimentos estruturais e capacitação profissional. Estudos futuros devem explorar seus efeitos a longo prazo e avaliar seu impacto em populações sub-representadas.<sup>6</sup>**

**Do ponto de vista farmacológico, a clozapina apresenta um perfil único de ação, atuando sobre múltiplos sistemas neurotransmissores, como dopamina, serotonina, noradrenalina, acetilcolina e histamina. Essa atuação multirreceptorial confere à droga uma eficácia superior, particularmente em pacientes que não respondem aos antipsicóticos típicos e atípicos mais comuns (Sanavi et al., 2024). No entanto, seu uso está associ-**

*ado a diversos efeitos adversos relevantes, como agranulocitose, convulsões, ganho de peso e disfunções metabólicas, o que impõe uma vigilância rigorosa durante o tratamento (Chen et al., 2024).<sup>6</sup>*

*Existe consenso de que todos os antipsicóticos possuem potência semelhante na maioria dos pacientes, mas a Clozapina é o único medicamento que demonstrou eficácia clínica nos casos de Esquizofrenia Refratária (GOMES, 2013; LEWIS et al., 2006). Por isso, é o antipsicótico de primeira escolha para pacientes portadores de ER, sendo considerado medicamento padrão-ouro no tratamento desses pacientes. Inexiste evidência de que a adição de um segundo antipsicótico, após a indicação de Clozapina, possa trazer benefícios ao paciente.<sup>7</sup>*

Do ponto de vista técnico e regulatório, não existe contraindicação absoluta formal **ao uso combinado de** clozapina e hemifumarato de quetiapina **no manejo da** esquizofrenia refratária. Entretanto, trata-se de uma **associação off-label, com** evidência científica limitada **e que exige** cautela clínica rigorosa.

No **caso concreto**, consta que o paciente apresenta quadro de esquizofrenia hebefrênica refratária, que é acompanhado por serviço de atenção à saúde mental do SUS, e que foi prescrito pelos médicos do SUS (psiquiatra e neurologista) a adição da clozapina ao uso combinado com o hemifumarato de quetiapina, alcançando resposta terapêutica satisfatória somente com a combinação desses dois fármacos.

A estratégia terapêutica proposta e requerida não é respaldada por evidência robusta, deve ser considerada como estratégia de exceção, e requer monitorização clínica, metabólica, cardiovascular e neurológica rigorosa.

Considerando as evidências científicas e a prática clínica, pode-se dizer que em situações restritas, a escolha da estratégia terapêutica combinada dependerá das necessidades individuais de cada paciente, sendo justificável, quando os benefícios superam os riscos.

**Gentileza reportar-se às demais considerações abaixo.**

### **III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:**

Conforme a documentação apresentada trata-se de paciente atendido

na rede pública, acompanhado no CERSAMI Noroeste desde 13/09/2021 devido aos diagnósticos de esquizofrenia hebefrênica, retardo mental leve e epilepsia iniciada na infância. Refratário ao tratamento com o uso de antipsicóticos atípicos e associações, que apresentou melhora significativa após a introdução do uso de Clozapina 25 mg (02 comprimidos de 8 em 8 horas), Clozapina 100 mg (01 comprimido de 12 em 12 horas) além do uso da quetiapina e da lamotrigina 50 mg (01 comprimido de 8 em 8 horas), essa última para o tratamento da epilepsia.

Consta que previamente o paciente fez uso de Haldol® Decanoato (Decanoato de haloperidol), Quetiapina, Lítio, Ácido Valproico, Clonidina, Carbamazepina, todos em dose terapêutica, por período superior a 90 dias, sem resposta terapêutica satisfatória. Consta que atualmente o paciente está em uso da combinação de fármacos requerida (clozapina + lamotrigina), devido à maior susceptibilidade de ocorrência de interações medicamentosas secundárias à poli farmacologia.

Consta que apesar de o medicamento requerido ser padronizado no SUS através do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) para o tratamento da doença apresentada pelo paciente, seu fornecimento foi indeferido pela SES – Secretaria Estadual de Saúde devido ao fato do paciente já receber outro fármaco na Farmácia de Minas (Hemifumarato de Quetiapina 200 mg), e que de acordo com o protocolo só é permitida a liberação de um fármaco do CEAF para o tratamento da esquizofrenia, e que não pode haver associação da clozapina com o uso simultâneo de olanzapina, quetiapina, risperidona ou ziprasidona.

*A **esquizofrenia** e os denominados transtornos esquizofrênicos constituem um grupo de distúrbios mentais graves, sem sintomas patognomônicos, caracterizados por distorções do pensamento e da percepção, por inadequação e embotamento do afeto sem prejuízo da capacidade intelectual, embora ao longo do tempo possam aparecer prejuízos cognitivos (BRESSAN, 2007 e ESSALI, 2009).<sup>7</sup>*

*A esquizofrenia é um transtorno mental grave, crônico e incapacitante,*

caracterizado por alterações do pensamento, da percepção, do afeto e do comportamento, com impacto significativo na funcionalidade social, ocupacional e na qualidade de vida dos indivíduos acometidos. Estima-se que a prevalência global da esquizofrenia seja de aproximadamente 1%, configurando-se como uma das principais causas de anos vividos com incapacidade no mundo, especialmente entre adultos jovens (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019). No Brasil, a esquizofrenia representa importante desafio para o sistema de saúde, tanto pelo alto custo assistencial quanto pela complexidade do manejo clínico a longo prazo (BRASIL, 2023).<sup>2</sup>

Embora os antipsicóticos constituam a base do tratamento farmacológico da esquizofrenia, uma parcela significativa dos pacientes não apresenta resposta clínica satisfatória ao uso adequado desses fármacos. A esquizofrenia refrataria ao tratamento é definida, de forma geral, pela persistência de sintomas psicóticos relevantes após o uso de, pelo menos, dois antipsicóticos diferentes, em doses adequadas e por tempo suficiente (American Psychiatric Association, 2020). Estudos observacionais e ensaios clínicos indicam que cerca de 20% a 30% dos indivíduos com esquizofrenia evoluem com refratariedade, associando-se a maior risco de hospitalizações recorrentes, comportamento suicida, prejuízo funcional grave e maior mortalidade (SISKIND et al., 2017; TIIHONEN et al., 2019).<sup>2</sup>

Nesse contexto, a clozapina destaca-se como o único antipsicótico com eficácia comprovada para o tratamento da esquizofrenia refratária. Evidências robustas demonstram sua superioridade em relação a outros antipsicóticos, tanto típicos quanto atípicos, na redução de sintomas positivos persistentes, prevenção de recaídas e diminuição do risco de suicídio (SISKIND et al., 2016; TIIHONEN et al., 2019). Diretrizes internacionais, como as da American Psychiatric Association e do National Institute for Health and Care Excellence, bem como protocolos nacionais brasileiros, recomendam a clozapina como tratamento de escolha para pacientes que não respondem adequadamente a terapias antipsicóticas convencionais (American Psychiatric Association, 2020; Brasil, 2023).<sup>2</sup>

Os **antipsicóticos** são considerados a primeira linha de tratamento para os sintomas psicóticos e suas síndromes, devendo estar, portanto, no escopo da medicina de família e comunidade, bem como dos serviços de atenção primária à saúde (APS). A psicose pode se apresentar de diversas formas, num gradiente que envolve quatro principais sintomas: delírios, alucinações, desorganização do pensamento e alteração do comportamento. Estima-se que 13 a 23% da população os apresente em algum momento ao longo da vida, enquanto 1 a 4% fecharão critérios para transtornos psicóticos. Entre os variados transtornos psicóticos, destaca-se a esquizofrenia, não somente por sua complexidade diagnóstica e prognóstica, mas por ela reduzir a expectativa de vida em aproximadamente 20 anos, sendo as comorbidades médicas seu principal fator associado.<sup>3</sup>

Apesar de algumas recomendações, não há superioridade na eficácia de um antipsicótico ou outro, nem mesmo entre suas classes farmacológicas. Em longo prazo, há algumas evidências que sugerem a superioridade dos de segunda geração, além das diferenças significativas para o perfil de efeitos colaterais, que deve ser levado em conta na decisão compartilhada com a pessoa. A clozapina é o único medicamento que se mostra significativamente mais eficaz, até mesmo no tratamento de esquizofrenia refratária, sendo considerada o antipsicótico padrão ouro (A). Contudo, ela não deve ser empregada como tratamento de primeira linha por seu perfil de efeitos colaterais, até mesmo ameaçadores à vida, como agranulocitose, sendo reservada apenas para as pessoas que não responderam a dois trials de antipsicóticos diferentes (B)... Pela escassa literatura nacional, não foi possível analisar o perfil específico para a população brasileira.<sup>3</sup>

“... as expressões comumente empregadas para a classificação dos antipsicóticos, como tipicidade (típicos e atípicos) ou período de síntese (primeira e segunda gerações). Essa classificação se tornou obsoleta e incorreta na medida em que foram surgindo novas evidências de que os antipsicóticos constituem grupo heterogêneo de medicamentos, com mecanismos de ação, eficácia, efeitos adversos e data de desenvolvimentos

*distintos entre si, razão pela qual os medicamentos serão citados nominalmente. Para a escolha do tratamento, devem ser considerados os fármacos já utilizados, o estágio da doença, a história de resposta e adesão e o risco benefício” (BRASIL, 2013).<sup>7</sup>*

*Existe consenso de que todos os antipsicóticos possuem potência semelhante na maioria dos pacientes, mas a Clozapina é o único medicamento que demonstrou eficácia clínica nos casos de Esquizofrenia Refratária (GOMES, 2013; LEWIS et al., 2006). Por isso, é o antipsicótico de primeira escolha para pacientes portadores de ER, sendo considerado medicamento padrão-ouro no tratamento desses pacientes. Inexiste evidência de que a adição de um segundo antipsicótico, após a indicação de Clozapina, possa trazer benefícios ao paciente.<sup>7</sup>*

*O tratamento da esquizofrenia com antipsicóticos em monoterapia, além de ser a recomendação inicial dos protocolos clínicos, apresenta as seguintes vantagens: evita confusão sobre quais drogas são eficazes ou ineficazes no tratamento e quais efeitos colaterais causam; pouca capacidade de interações medicamentosas; ajustes de dose mais definidos; e esquemas de administração mais simples. Além disso, os pacientes que mantêm tratamento em monoterapia apresentaram perda de peso o que é uma vantagem para reduzir distúrbios metabólicos. Fica claro, portanto, que a monoterapia medicamentosa é uma opção com grandes benefícios e deve ser preferida, mesmo em casos previamente tratados com antipsicóticos associados em altas doses (BERTONI, LEAL, 2023).<sup>8</sup>*

*As evidências sugerem que a monoterapia com clozapina é a principal opção nos casos de esquizofrenia refratária. As evidências não suportam a terapia combinada com antipsicóticos. Ensaios clínicos recentes demonstraram que a clozapina em combinação com outros antipsicóticos não é superior ao placebo (ELKIS, MELTZER, 2007).<sup>8</sup>*

*O tratamento monoterápico da esquizofrenia é a melhor opção, devido a menor potencial de interações medicamentosas, menor capacidade de efeitos colaterais e maior adesão ao regime terapêutico pelos pacientes. No entanto,*

*cada paciente é único e requer um tratamento individualizado que considere suas necessidades específicas.*<sup>8</sup>

O tratamento da esquizofrenia é complexo e representa um desafio para médicos, pacientes e familiares pois, uma vez que o transtorno pode apresentar sintomas variados e persistentes. Embora não haja evidências científicas consistentes que sustentem a terapia combinada, nem orientação sobre isso nas diretrizes de tratamento clínico da esquizofrenia, a associação de antipsicóticos para o tratamento da esquizofrenia é uma prática muito comum.

As principais diretrizes técnicas desencorajam a polifarmácia antipsicótica, exceto após falha de estratégias bem conduzidas com clozapina em monoterapia. A evidência para o uso de hemifumarato de quetiapina como agente de potencialização da clozapina é fraca, portanto, o uso combinado é considerado experimental/individualizado, não padrão.

Apesar do risco aumentado de eventos adversos, não há contraindicação absoluta farmacológica documentada (como interação letal previsível ou proibição em bula). Em contexto específico individualizado, a associação pode ser considerada uma contraindicação relativa, considerando que os benefícios superem os riscos.

No **caso concreto**, consta que o paciente apresenta quadro de esquizofrenia refratária, que é acompanhado por serviço de atenção à saúde mental do SUS, e que foi prescrito pelos médicos do SUS (psiquiatra e neurologista) a adição da clozapina ao uso combinado com o hemifumarato de quetiapina, alcançando resposta terapêutica satisfatória somente com a combinação desses dois fármacos.

A estratégia terapêutica proposta e requerida não é respaldada por evidência robusta, deve ser considerada como estratégia de exceção, e requer monitorização clínica, metabólica, cardiovascular e neurológica rigorosa.

Considerando as evidências científicas e a prática clínica, pode-se dizer que em situações restritas, a escolha da estratégia terapêutica combinada dependerá das necessidades individuais de cada paciente, sendo justificável,

quando os benefícios superam os riscos.

Faz-se necessário ressaltar que a nota técnica tem por finalidade responder de forma preliminar a uma questão clínica sobre potenciais efeitos de uma tecnologia em saúde, para uma determinada condição. Para tanto, é realizada análise documental, dos fundamentos científicos e avaliação em tese da questão posta. Portanto, a conclusão “favorável” ou “desfavorável” diz respeito tão somente às evidências científicas atualizadas sobre a metodologia em foco e à indicação do seu custeio pelo poder público ou saúde suplementar, levando em consideração as opções disponíveis.

A afirmação de imprescindibilidade ou não de determinado tratamento em detrimento de outro, requer avaliação completa individualizada contextualizada. Caso o juízo entender necessária uma avaliação complementar no decorrer do processo, há a possibilidade / indicação de realização de perícia médica.

#### **IV – REFERÊNCIAS:**

1) RENAME 2024.

2) Clozapina no Manejo da Esquizofrenia Refratária: Eficácia, Segurança e Desafios Clínicos. Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences Volume 8, Issue 1 (2026), Page 278-290.

<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2026v8n1p278-290>

3) Revisão clínica: introdução de antipsicóticos na atenção primária à saúde. Rev. Bras. Med. Fam. Comunidade. Rio de Janeiro, 2023. Jan-Dez; 18(45):2930.

<file:///C:/Users/f0263285/Downloads/2930-Texto%20do%20artigo-22717-20414-10-20230430.pdf>

4) O uso de clozapina e outros antipsicóticos em esquizofrenia resistente nos centros de atenção psicossocial de João Pessoa, PB, Brasil. Debates em Psiquiatria, Rio de Janeiro. 2023;13:1-18.

Doi: <https://doi.org/10.25118/2763-9037.2023.v13.511>

5) Uso de antipsicóticos atípicos no tratamento da esquizofrenia no Sistema Único de Saúde do Brasil: estudo de coorte, 2008-2017. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, Brasília, 32(1):e2022556, 2023.

Doi 10.1590/S2237-96222023000300015

<https://www.scielo.br/j/ress/a/sfSn97jgHMKzSXgKSPy56Hd/?format=pdf&lang=pt>

6) Implicações terapêuticas e eficácia da clozapina no manejo da esquizofrenia resistente: revisão de literatura. *Revista Caderno Pedagógico – Studies Publicações e Editora Ltda.*, Curitiba, v.22, n.8, p. 01-15. 2025. DOI: 10.54033/cadpedv22n8-267

7) PC 030 Esquizofrenia Refratária. Protocolos Clínicos. FHEMIG. 3ª Edição, 2023.

[file:///C:/Users/f0263285/Downloads/PC%2030%20-%20Esquizofrenia%20Refrataria%20\(2023\).pdf](file:///C:/Users/f0263285/Downloads/PC%2030%20-%20Esquizofrenia%20Refrataria%20(2023).pdf)

8) Tratamento da Esquizofrenia: monoterapia versus associação de antipsicóticos – revisão de literatura. *Brazilian Journal of Health Review*, Curitiba, v. 6, n. 3, p. 9115-9120, may./jun., 2023. DOI:10.34119/bjhrv6n3-060.

<file:///C:/Users/f0263285/Downloads/060+BJHR.pdf>

#### **V – DATA:**

26/01/2026

NATJUS – TJMG