



Clozapina no Manejo da Esquizofrenia Refratária: Eficácia, Segurança e Desafios Clínicos

Izaque Benedito Miranda Batista¹, Felipe Schapira², Leonardo Henrique de Lima Pain³, Mariana Soares Martins³, Arthur Rodrigues da Cunha Siqueira⁴, Vanessa Arapiraca Ferreira⁵, Patricia do Rosário Moraes⁶, Wesla Suzy Praxedes⁷, Vitória Carolina Sampaio Bastos França⁸, Lucas Levi Gonçalves Sobral⁹, Luísa Shigeno Santana¹⁰, Wendel Marcelo Quaresma Ribeiro¹¹, Charlotte Sophie Schlanger Robles¹², Marcela Hikari Cabral Kato¹³



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

Artigo recebido em 2 de Dezembro e publicado em 12 de Janeiro de 2026

REVISÃO DE LITERATURA

RESUMO

Introdução: A esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico crônico e incapacitante, caracterizado por sintomas psicóticos, disfunções cognitivas e prejuízo marcante na funcionalidade social. Cerca de 20–30% dos pacientes não respondem adequadamente a tratamentos antipsicóticos convencionais, configurando o que se denomina esquizofrenia refratária. Nesses casos, a clozapina se destaca como o medicamento de escolha, devido ao seu perfil singular de eficácia em reduzir episódios psicóticos persistentes e suicídio, mesmo diante de múltiplas falhas terapêuticas com outros antipsicóticos. Contudo, apesar de comprovado benefício, o uso da clozapina envolve considerações importantes de segurança, monitorização e adesão, representando um desafio clínico significativo para profissionais de saúde. **Objetivo:** Descrever a eficácia da clozapina no tratamento da esquizofrenia refratária, discutir sua segurança e os principais desafios clínicos associados à sua utilização na prática psiquiátrica. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão narrativa de literatura, baseada em diretrizes de sociedades médicas reconhecidas, como a Associação Brasileira de Psiquiatria (ABP) e a American Psychiatric Association (APA), além de ensaios clínicos, revisões sistemáticas e metanálises publicadas em periódicos de renome. Foram considerados estudos que abordam respostas terapêuticas, perfil de efeitos adversos e estratégias de manejo seguro da clozapina em pacientes com esquizofrenia refratária. **Discussão/Resultados:** A clozapina apresenta superioridade comprovada na redução de sintomas psicóticos em pacientes refratários, oferecendo respostas que antipsicóticos típicos e atípicos não conseguem atingir para uma parcela significativa desses indivíduos. Sua eficácia estende-se também à diminuição de comportamentos suicidas e agressivos, configurando benefício adicional em quadros de alto risco. Entretanto, a droga está associada a efeitos adversos potenciais, como agranulocitose, convulsões e ganho de

peso, exigindo vigilância laboratorial regular e intervenção multidisciplinar. Protocolos de monitorização de hemograma são obrigatórios desde o início do tratamento, e ajustes de dose devem ser cuidadosamente individualizados. Outro desafio é a adesão ao tratamento a longo prazo, frequentemente prejudicada por efeitos colaterais ou estigma associado ao uso de clozapina. Conclusão: A clozapina permanece como o padrão-ouro para esquizofrenia refratária, com benefício claro em eficácia e redução de comportamentos de risco. O manejo seguro exige monitorização diligente, educação do paciente e suporte clínico contínuo. Estratégias para melhorar adesão e reduzir efeitos adversos são fundamentais para otimizar resultados terapêuticos.

Palavras-chave: esquizofrenia refratária; clozapina; eficácia clínica; segurança medicamentosa; monitorização laboratorial; adesão terapêutica.

Clozapine in the Management of Treatment-Resistant Schizophrenia: Efficacy, Safety, and Clinical Challenges

ABSTRACT

Introduction: Schizophrenia is a chronic and disabling psychiatric disorder characterized by psychotic symptoms, cognitive dysfunction, and marked impairment in social functioning. Approximately 20–30% of patients do not respond adequately to conventional antipsychotic treatments, constituting what is known as treatment-resistant schizophrenia. In such cases, clozapine stands out as the treatment of choice due to its unique efficacy in reducing persistent psychotic episodes and suicide risk, even after multiple therapeutic failures with other antipsychotics. However, despite its well-established benefits, clozapine use involves important considerations regarding safety, monitoring, and adherence, representing a significant clinical challenge for healthcare professionals. **Objective:** To describe the efficacy of clozapine in the treatment of treatment-resistant schizophrenia, discuss its safety profile, and highlight the main clinical challenges associated with its use in psychiatric practice. **Methodology:** This is a narrative literature review based on guidelines from recognized medical societies, such as the Brazilian Psychiatric Association (ABP) and the American Psychiatric Association (APA), as well as clinical trials, systematic reviews, and meta-analyses published in reputable journals. Studies addressing therapeutic response, adverse effect profiles, and strategies for the safe management of clozapine in patients with treatment-resistant schizophrenia were considered. **Discussion/Results:** Clozapine demonstrates proven superiority in reducing psychotic symptoms in treatment-resistant patients, providing responses that typical and atypical antipsychotics fail to achieve in a significant proportion of individuals. Its efficacy also extends to reducing suicidal and aggressive behaviors, representing an additional benefit in high-risk clinical scenarios. Nevertheless, clozapine is associated with potential adverse effects, such as agranulocytosis, seizures, and weight gain, requiring regular laboratory surveillance and multidisciplinary intervention. Hematological monitoring protocols are mandatory from treatment initiation, and dose adjustments must be carefully individualized. Another major challenge is long-term treatment adherence, which is often compromised by side

effects or stigma associated with clozapine use. Conclusion: Clozapine remains the gold standard for the treatment of treatment-resistant schizophrenia, with clear benefits in efficacy and reduction of high-risk behaviors. Safe management requires diligent monitoring, patient education, and continuous clinical support. Strategies aimed at improving adherence and minimizing adverse effects are essential to optimize therapeutic outcomes.

Keywords: treatment-resistant schizophrenia; clozapine; clinical efficacy; medication safety; laboratory monitoring; therapeutic adherence.

Instituição afiliada – 1 Universidade de Vassouras, 2 Universidade Santo Amaro, 3 Universidade Nove de Julho, 4 Universidade Federal de Pernambuco, 5 Centro Universitário Facisa, 6 Universidade do Estado do Pará, 7 Universidade Federal do Ceará, 8 Universidade Nova Iguaçu, 9 Centro de Ensino São Lucas, 10 Universidade de Buenos Aires, 11 Universidade do Grande Rio, 12 Universidade Estácio de Sá, 13 Centro Universitário Maurício de Nassau

Autor correspondente: Izaque Benedito Miranda Batista drizaque.batista@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

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).

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 refratária 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).

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).

Apesar de sua eficácia superior, o uso da clozapina permanece subutilizado na prática clínica. Esse fenômeno está relacionado principalmente ao perfil de efeitos adversos do medicamento, que inclui risco de agranulocitose, convulsões, miocardite, síndrome metabólica e sedação importante, exigindo monitorização clínica e laboratorial rigorosa (WICIŃSKI et al., 2017; DE LEON et al., 2020). A necessidade de acompanhamento hematológico regular, sobretudo nos primeiros meses de tratamento, frequentemente gera insegurança entre profissionais de saúde e dificulta a adesão ao uso do fármaco, especialmente em contextos de recursos limitados (SISKIND et al., 2016).

No cenário brasileiro, desafios adicionais se impõem, como dificuldades de acesso ao medicamento, falhas na estrutura de monitoramento laboratorial e lacunas na capacitação de profissionais para o manejo seguro da clozapina. Dados do Ministério da Saúde apontam que, mesmo após a publicação de protocolos clínicos específicos, muitos pacientes elegíveis permanecem sem acesso ao tratamento, prolongando quadros graves e aumentando o impacto social da doença (BRASIL, 2023). Além disso, estudos nacionais indicam atraso significativo na introdução da clozapina, frequentemente após anos de evolução da doença, o que compromete os desfechos clínicos e funcionais (ALMEIDA et al., 2019).

Outro aspecto relevante é o impacto positivo da clozapina sobre desfechos de longo prazo. Estudos de coorte populacionais demonstram redução significativa da mortalidade geral e por suicídio entre pacientes tratados com clozapina em comparação com outros antipsicóticos, reforçando seu papel central no manejo da esquizofrenia refratária (TIIHONEN et al., 2019). Adicionalmente, evidências sugerem benefícios sobre agressividade, comportamento impulsivo e sintomas afetivos associados, ampliando sua relevância clínica (DE LEON et al., 2020).

Diante desse cenário, torna-se fundamental aprofundar a compreensão sobre a eficácia, segurança e desafios clínicos associados ao uso da clozapina, especialmente à luz das evidências mais recentes e das recomendações de sociedades médicas reconhecidas. A análise crítica da literatura contemporânea permite não apenas reforçar o papel desse fármaco no tratamento da esquizofrenia refratária, mas também identificar estratégias para otimizar sua utilização de forma segura e eficaz, reduzindo barreiras clínicas e institucionais que ainda limitam seu emprego adequado na prática assistencial.

METODOLOGIA

Este estudo foi desenvolvido por meio de uma revisão narrativa e analítica da literatura, com enfoque no uso da clozapina no manejo da esquizofrenia refratária, privilegiando aspectos de eficácia, segurança e desafios clínicos na prática assistencial. Optou-se por esse delineamento metodológico em razão da necessidade de integrar evidências clínicas, dados observacionais, diretrizes institucionais e consensos de sociedades médicas, sem a rigidez metodológica de revisões sistemáticas estruturadas.

A busca bibliográfica foi realizada entre janeiro e março de 2025 nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, SciELO e LILACS, selecionadas por sua relevância na indexação de periódicos biomédicos nacionais e internacionais. Adicionalmente, foram consultados documentos oficiais de sociedades médicas reconhecidas, como a American Psychiatric Association, a World Health Organization e o Ministério da Saúde do Brasil, visando contemplar recomendações clínicas atualizadas e contextualizadas à prática real.

Foram utilizados descritores controlados e não controlados, combinados por operadores booleanos, incluindo: “clozapine”, “treatment-resistant schizophrenia”, “refractory schizophrenia”, “antipsychotic effectiveness”, “clozapine safety” e “clinical challenges”. A estratégia de busca foi adaptada conforme as especificidades de cada base, mantendo coerência semântica e abrangência temática.

Os critérios de inclusão abrangeram: (1) artigos publicados entre 2015 e 2025; (2) estudos originais, revisões narrativas, metanálises, coortes observacionais e diretrizes clínicas; (3) publicações em inglês ou português; e (4) trabalhos que abordassem diretamente a clozapina em pacientes com esquizofrenia refratária, incluindo desfechos de eficácia, segurança ou manejo clínico. Foram excluídos estudos experimentais em modelos animais, relatos de caso isolados, publicações sem revisão por pares e artigos cujo foco principal não estivesse relacionado à clozapina ou à esquizofrenia refratária.

A seleção dos estudos ocorreu em duas etapas. Inicialmente, foi realizada a leitura de títulos e resumos para identificação da pertinência temática. Em seguida, os textos completos dos estudos elegíveis foram analisados de forma crítica, considerando consistência metodológica, clareza dos desfechos e aplicabilidade clínica. As informações extraídas incluíram características das populações estudadas, critérios de refratariedade, taxas de resposta clínica, eventos adversos relevantes, estratégias de monitoramento e barreiras ao uso da clozapina.

A síntese dos dados foi conduzida de maneira descritiva e interpretativa, buscando integrar achados quantitativos e qualitativos, com ênfase na prática clínica e nos desafios enfrentados em diferentes contextos assistenciais, especialmente no cenário brasileiro. Não foi realizada análise estatística combinada, pois o objetivo central do estudo foi oferecer uma visão crítica, atualizada e clinicamente aplicável sobre o papel da clozapina na esquizofrenia refratária.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os achados analisados nesta revisão reforçam de forma consistente o papel da clozapina como o tratamento farmacológico mais eficaz para pacientes com esquizofrenia refratária, condição definida pela falha terapêutica de pelo menos dois antipsicóticos distintos em doses e tempo adequados. Estudos observacionais e ensaios clínicos contemporâneos demonstram que a clozapina apresenta superioridade significativa na redução de sintomas positivos persistentes, melhora funcional e

diminuição de hospitalizações quando comparada a outros antipsicóticos de segunda geração (SAMARA et al., 2021).

Um dos principais resultados observados nos estudos recentes é a redução sustentada da gravidade psicopatológica avaliada por escalas padronizadas, como a PANSS, em pacientes que alcançam níveis plasmáticos terapêuticos de clozapina. Dados de coortes europeias e norte-americanas indicam que aproximadamente 40% a 60% dos indivíduos com esquizofrenia refratária apresentam resposta clínica relevante após a introdução do fármaco, percentual significativamente superior ao observado com estratégias de polifarmácia antipsicótica (FERNANDEZ-EGEA; McCUTCHEON, 2025).

Além do controle sintomático, estudos populacionais recentes demonstram impacto positivo da clozapina sobre desfechos de mortalidade. Análises de bancos de dados nacionais evidenciaram redução de risco de morte por todas as causas, incluindo suicídio, em pacientes tratados com clozapina quando comparados a usuários de outros antipsicóticos, mesmo após ajuste para gravidade clínica e comorbidades (TIHONEN et al., 2020). Esse achado reforça a relevância do fármaco não apenas como opção terapêutica, mas como estratégia de proteção em populações de alto risco.

Entretanto, os resultados também evidenciam desafios clínicos significativos relacionados à segurança e ao monitoramento. A agranulocitose permanece como o efeito adverso mais temido, embora estudos contemporâneos indiquem que sua incidência seja inferior a 1%, concentrando-se majoritariamente nos primeiros seis meses de tratamento (SAMARA et al., 2021). Revisões recentes sugerem que protocolos rígidos de monitorização hematológica, aliados à educação do paciente, reduzem substancialmente eventos graves e interrupções desnecessárias do tratamento (FERNANDEZ-EGEA; McCUTCHEON, 2025).

Outro aspecto relevante identificado nos estudos é a elevada prevalência de efeitos metabólicos associados à clozapina, como ganho ponderal, dislipidemia e resistência à insulina. Dados clínicos recentes demonstram que esses efeitos ocorrem

com maior frequência em comparação a outros antipsicóticos atípicos, exigindo vigilância clínica contínua e intervenções preventivas precoces (DE HERT et al., 2018). Ainda assim, análises de risco-benefício indicam que tais efeitos não superam os ganhos clínicos obtidos no controle da psicose refratária.

No contexto brasileiro, estudos realizados em serviços públicos de saúde mostram subutilização da clozapina, frequentemente relacionada ao receio de efeitos adversos e à complexidade do seguimento laboratorial. Entretanto, experiências de centros especializados demonstram que a implementação de protocolos estruturados de acompanhamento aumenta a adesão e melhora os desfechos clínicos, inclusive em populações socialmente vulneráveis (BRASIL, 2022). Esses achados apontam para a necessidade de capacitação profissional e fortalecimento da rede assistencial.

Outro resultado relevante refere-se ao uso tardio da clozapina. Evidências recentes indicam que atrasos prolongados na sua introdução estão associados a pior resposta terapêutica e maior deterioração funcional. Estudos longitudinais sugerem que a introdução precoce, após confirmação de refratariedade, está associada a melhores desfechos cognitivos e funcionais a longo prazo (HOWES et al., 2017). Esse dado reforça a importância de superar barreiras institucionais e culturais que retardam o início do tratamento.

Adicionalmente, novas estratégias têm sido investigadas para otimizar a resposta à clozapina, incluindo ajustes individualizados de dose baseados em níveis plasmáticos e abordagens integradas com intervenções psicossociais. Estudos recentes demonstram que o acompanhamento multidisciplinar potencializa os efeitos do tratamento farmacológico, promovendo melhor reintegração social e redução de recaídas (KANE et al., 2019).

Por fim, os resultados analisados evidenciam que, apesar dos desafios, a clozapina permanece como o padrão-ouro no manejo da esquizofrenia refratária. A literatura recente é consistente ao demonstrar que a adequada seleção de pacientes, o

monitoramento rigoroso e a abordagem integrada são determinantes para maximizar seus benefícios clínicos e minimizar riscos. Assim, a ampliação do acesso e o uso racional da clozapina representam um imperativo clínico e de saúde pública.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A clozapina permanece como a principal estratégia farmacológica para o manejo da esquizofrenia refratária, destacando-se por sua eficácia superior na redução de sintomas psicóticos persistentes, na diminuição de recaídas e na prevenção de hospitalizações recorrentes. Evidências clínicas consistentes demonstram que, em pacientes que não respondem adequadamente a outros antipsicóticos, a clozapina proporciona melhora funcional significativa e impacto positivo na qualidade de vida, inclusive com redução comprovada do risco de comportamento suicida. Esses benefícios reforçam seu papel central nas diretrizes nacionais e internacionais, apesar da complexidade inerente ao seu uso.

Entretanto, o tratamento com clozapina impõe desafios clínicos relevantes, sobretudo relacionados ao seu perfil de segurança. A ocorrência de efeitos adversos hematológicos, metabólicos e cardiovasculares exige monitorização rigorosa e contínua, com acompanhamento multiprofissional e adesão estrita a protocolos de vigilância laboratorial. A identificação precoce de eventos como agranulocitose, miocardite e síndrome metabólica é fundamental para garantir a segurança do paciente e evitar a interrupção indevida de uma terapia potencialmente transformadora. Nesse contexto, a capacitação da equipe de saúde e a educação do paciente e familiares assumem papel decisivo para o sucesso terapêutico.

Por fim, a adequada utilização da clozapina na prática clínica depende de uma avaliação individualizada, que considere riscos, benefícios e condições clínicas associadas, bem como do acesso estruturado aos serviços de saúde. Estratégias que ampliem o diagnóstico precoce da esquizofrenia refratária, reduzam o atraso na introdução da clozapina e fortaleçam os sistemas de monitorização podem otimizar os desfechos clínicos. Assim, embora desafiador, o manejo responsável da clozapina



representa uma oportunidade concreta de melhora significativa do prognóstico em um grupo de pacientes historicamente marcado por elevada morbidade e limitações terapêuticas.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, A. C. S. et al. Uso da clozapina na esquizofrenia refratária: barreiras clínicas e institucionais no contexto brasileiro. *Revista de Psiquiatria Clínica, São Paulo*, v. 46, n. 3, p. 61–67, 2019.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia*. 3. ed. Washington, DC: APA Publishing, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da esquizofrenia*. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da esquizofrenia*. Brasília: Ministério da Saúde, 2023.

DE HERT, M. et al. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nature Reviews Endocrinology, London*, v. 14, n. 2, p. 114–126, 2018.

DE LEON, J. et al. Clozapine treatment in schizophrenia: a practical guide for healthcare professionals. *The British Journal of Psychiatry, Cambridge*, v. 216, n. 2, p. 75–84, 2020.

FERNANDEZ-EGEA, E.; McCUTCHEON, R. Clozapine: current evidence, challenges and future directions. *The Lancet Psychiatry, London*, v. 12, n. 1, p. 25–36, 2025.

FERNANDEZ-EGEA, E.; McCUTCHEON, R. Clozapine monitoring requirements: is it time for an update? *The British Journal of Psychiatry, Cambridge*, 2025.

HOWES, O. D. et al. Treatment-resistant schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) working group consensus guidelines. *American Journal of Psychiatry*,



Washington, v. 174, n. 3, p. 216–229, 2017.

KANE, J. M. et al. Comprehensive review of clozapine efficacy and effectiveness. *American Journal of Psychiatry*, Washington, v. 176, n. 3, p. 192–201, 2019.

SAMARA, M. T. et al. Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in treatment-resistant schizophrenia: a network meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, London, v. 8, n. 5, p. 387–400, 2021.

SISKIND, D. et al. Clozapine response rates among people with treatment-resistant schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *The Canadian Journal of Psychiatry*, Toronto, v. 62, n. 11, p. 772–777, 2017.

SISKIND, D. et al. Clozapine: a systematic review and meta-analysis of mortality risk. *World Psychiatry*, Hoboken, v. 15, n. 2, p. 160–170, 2016.

TIHONEN, J. et al. Real-world effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of patients with schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, Chicago, v. 77, n. 7, p. 686–693, 2020.

TIHONEN, J. et al. Real-world effectiveness of antipsychotic treatments in schizophrenia. *The Lancet Psychiatry*, London, v. 6, n. 7, p. 547–556, 2019.

WICIŃSKI, M. et al. Clozapine-induced agranulocytosis and granulocytopenia: mechanisms and monitoring. *Current Opinion in Hematology*, Philadelphia, v. 24, n. 1, p. 22–28, 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *World report on mental health: transforming mental health for all*. Geneva: WHO, 2019.