



ISSN 2674-8169



Latindex



Google
Acadêmico

Clozapina como segunda linha em psicose de primeiro episódio: revisão integrativa comparando eficácia com olanzapina e amissulprida

Luiza Sulzbach Silveira ¹, Eduarda Corrêa Néis ¹, Ana Beatriz Elicker Busato ¹, Tayná Gyulia Dalla Gasperina ¹, Laís Dalmolini ¹, Diogo Maurer Petrarca ¹, Davi Leal Landim Cruz ², Manuela Maria Meneses de Oliveira Costa ³, Augusto Artur Gonçalves Jorge ⁴, Valnilson Dias Reis ⁴, Thais de Oliveira Rosendo ⁴, Stefanie Beatriz Antunes Smit ⁴, Kalil Marques Fraiha ⁵, Mel Paz Andrade Robles ⁶, Erick Felipe Schuindt Ribeiro ⁶, Rafaela Luiza da Costa Rocha ⁷, Rosiane Oliveira da Silva Bastos ⁷, Ísis Bruna Vasques Carvalho ⁷, Tâmilis de Azevedo Neves ⁷



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2026v8n5p597-611>

Artigo recebido em 7 Abril e publicado em 7 de Maio de 2026

REVISÃO DE LITERATURA

RESUMO

Introdução: A psicose de primeiro episódio (FEP) representa um estágio neurobiologicamente crítico, no qual até 30% dos pacientes falham ao bloqueio dopaminérgico inicial. Algoritmos tradicionais postergavam a clozapina, priorizando ensaios sequenciais de eficácia decrescente e prolongando a morbidade. **Objetivos:** Avaliar se a clozapina, introduzida precocemente como segunda linha após falha a um primeiro antipsicótico, apresenta maior eficácia do que olanzapina ou amissulprida em pacientes com FEP. **Metodologia:** Revisão integrativa ancorada no referencial de Whitemore e Knafl (2005) e na hierarquia de evidência de Melnyk e Fineout-Overholt (2011). Realizaram-se buscas sistemáticas em PubMed/MEDLINE, SciELO e LILACS-BVS. O filtro de elegibilidade exigiu estudos originais ou secundários comparando diretamente ou indiretamente essas intervenções em psicose inicial, com extração exclusiva de dados clínicos associados a DOIs verificáveis. **Resultados:** Seis estudos foram incluídos (duas meta-análises, duas fases do OPTiMiSE e duas coortes algorítmicas). A evidência de comparação direta restringe-se ao ensaio de Li *et al.* (2026), que estabeleceu taxas de resposta de 62,5% com clozapina, 44,7% com amissulprida e 31,7% com olanzapina ($P = 0,03$) na segunda linha. O contingente de dados suplementar ratifica o declínio expressivo da resposta após a primeira falha terapêutica. **Conclusão:** Passou a existir suporte empírico direto emergente que valida a antecipação da clozapina após uma única falha em FEP. A transição dessa premissa para a prática clínica universal, entretanto, subordina-se à viabilidade logística do monitoramento

hematológico rigoroso e exige replicação independente prévia..

Palavras-chave: Clozapina; Olanzapina; Amisulprida; Psicose de Primeiro Episódio; Esquizofrenia; Antipsicóticos; Resistência ao Tratamento

Clozapine as a second-line treatment in first-episode psychosis: an integrative review comparing efficacy with olanzapine and amisulpride

ABSTRACT

Introduction: First-episode psychosis (FEP) represents a critical neurobiological window where up to 30% of patients fail initial dopaminergic blockade. Traditional algorithms delayed clozapine, prioritizing sequential trials of diminishing efficacy and prolonging morbidity. **Objectives:** To evaluate whether clozapine, introduced early as a second-line treatment after initial antipsychotic failure, shows greater efficacy than olanzapine or amisulpride in FEP patients. **Methodology:** Integrative review anchored in the Whitemore and Knafl (2005) framework and the Melnyk and Fineout-Overholt (2011) evidence hierarchy. Systematic searches were executed across PubMed/MEDLINE, SciELO, and LILACS-BVS. Eligibility filters required original or secondary studies comparing these interventions in early psychosis, isolating clinical data linked to verifiable DOIs. **Results:** Six studies were included (two meta-analyses, two OPTiMiSE phases, and two algorithmic cohorts). Direct comparative evidence is restricted to the Li *et al.* (2026) trial, which established response rates of 62.5% for clozapine, 44.7% for amisulpride, and 31.7% for olanzapine ($P = 0.03$) at the second line. The supplementary data pool confirms the marked decline in response following the first therapeutic failure. **Conclusion:** Emerging direct empirical support now validates early clozapine introduction following a single treatment failure in FEP. However, translating this premise into universal clinical practice is strictly conditional on the logistical feasibility of rigorous haematological monitoring and mandates independent replication.

Keywords: Clozapine; Olanzapine; Amisulpride; First-Episode Psychosis; Schizophrenia; Antipsychotics; Treatment Resistance.

Instituições afiliadas:

1. UNIVALI
2. UNINOVAFAPI
3. FESAR
4. UNIFAMAZ
5. CESUPA
6. ESTÁCIO CITTÁ
7. UFPA

Autor correspondente: Luiza Sulzbach Silveira | Lusilveir@hotmail.com

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





INTRODUÇÃO

A psicose de primeiro episódio (FEP) representa um período neurobiologicamente crítico no qual a intervenção precoce e adequada exerce impacto prognóstico substancial sobre trajetórias funcionais e de remissão a longo prazo. Diretrizes internacionais recomendam, como etapa inicial, o uso de antipsicóticos de segunda geração (SGA) em doses otimizadas; entretanto, parcela relevante dos pacientes - estimada entre 20% e 30% - não responde satisfatoriamente ao primeiro ensaio terapêutico (Robinson *et al.*, 1999; Hutchinson; Bhugra, 2014).

Diante dessa falha inicial, o manejo clínico permaneceu historicamente incerto quanto ao próximo passo mais eficaz: realizar uma segunda troca entre SGAs convencionais ou antecipar a clozapina, único agente com evidência consolidada de eficácia em esquizofrenia resistente ao tratamento. Algoritmos tradicionais recomendavam pelo menos duas falhas adequadas antes de considerar a clozapina, reservando-a para estágios mais tardios do algoritmo terapêutico. Essa recomendação, contudo, foi construída a partir de evidências predominantemente indiretas e de estudos em populações com doença mais crônica.

A pergunta clínica que motiva esta revisão é: *“em pacientes com FEP que não respondem ao primeiro antipsicótico, a clozapina introduzida como segunda linha apresenta maior eficácia do que olanzapina ou amissulprida?”* A relevância da questão acentuou-se com a publicação, em 2026, do primeiro ensaio clínico randomizado desenhado especificamente para responder a essa pergunta com comparação direta nessa população.

O objetivo desta revisão integrativa é sintetizar sistematicamente a evidência disponível sobre esse comparativo, avaliar o nível de evidência dos estudos incluídos segundo a hierarquia de Melnyk e Fineout-Overholt (2011), identificar lacunas do conhecimento e produzir síntese crítica que possa informar a tomada de decisão clínica e a atualização de diretrizes para o manejo de FEP no Brasil e no contexto latino-americano.

METODOLOGIA

2.1 Delineamento e referencial metodológico

Esta pesquisa adota o delineamento de revisão integrativa segundo o referencial de Whitemore e Knafl (2005), que organiza o processo em cinco movimentos: (1) identificação do problema, (2) busca sistemática da literatura, (3) avaliação crítica dos dados, (4) análise e síntese e (5) apresentação. O método é adequado para integrar estudos de diferentes delineamentos sobre um mesmo fenômeno clínico, permitindo síntese abrangente da evidência disponível.

A avaliação do nível de evidência seguiu a hierarquia proposta por Melnyk e Fineout-Overholt (2011), que classifica as evidências em sete níveis: nível I (revisões sistemáticas ou meta-análises de ensaios clínicos randomizados - ECRs); nível II (ECR individual bem delineado); nível III (estudo quase experimental); nível IV (estudos de coorte ou caso-controle); nível V (revisão sistemática de estudos descritivos ou qualitativos); nível VI (estudo descritivo único ou qualitativo); e nível VII (opinião de especialista ou consenso).

Cabe esclarecer que a avaliação crítica da qualidade metodológica ficou restrita a essa hierarquia e às limitações descritas nos próprios estudos, sem aplicação de instrumento formal de risco de viés por delineamento - limitação que é explicitada na discussão.

2.2 Pergunta de pesquisa

A pergunta de revisão foi construída sob o framework PICO:

P (Population): pacientes com psicose de primeiro episódio com não resposta a um primeiro ensaio antipsicótico adequado;

I (Intervention): clozapina introduzida precocemente como segunda linha;

C (Comparators): olanzapina ou amissulprida como estratégia de troca ou continuação após falha inicial;

O (Outcomes): resposta sintomática, remissão, descontinuação por qualquer causa, tolerabilidade e, secundariamente, desfechos funcionais.

A pergunta operacionalizada é: *“em pacientes com psicose de primeiro episódio que não respondem a um primeiro antipsicótico, a clozapina, quando utilizada como segunda linha, apresenta maior eficácia do que olanzapina ou amissulprida?”*

2.3 Estratégias de busca

As buscas foram conduzidas em 14 de março de 2026 nas bases PubMed/MEDLINE, SciELO e LILACS-BVS. O descritor "psicose incipiente" foi operacionalizado como first-episode psychosis, first-episode schizophrenia e early psychosis, conforme o vocabulário indexado nas bases. Os termos-âncora foram: Clozapine/Clozapina (MeSH/DeCS), Olanzapine/Olanzapina (MeSH/DeCS), Amisulpride/Amissulprida (conceito mapeado ao MeSH; descritor DeCS explícito), Schizophrenia/Esquizofrenia (MeSH/DeCS) e Psychotic Disorders/Transtornos Psicóticos (MeSH/DeCS).

A estratégia reprodutível para PubMed/MEDLINE foi:

("Clozapine"[Mesh] OR clozapine OR "Olanzapine"[Mesh] OR olanzapine OR amisulpride) AND ("Schizophrenia"[Mesh] OR "Psychotic Disorders"[Mesh] OR "first-episode psychosis" OR "first-episode schizophrenia" OR "early psychosis") AND (second-line OR switch OR treatment-resistant OR algorithm*)*

Para SciELO/LILACS-BVS, a estratégia foi adaptada ao vocabulário DeCS, com inclusão dos termos em português e espanhol e operadores booleanos equivalentes. Nas buscas nessas bases regionais, foram identificados textos de contextualização clínica e diretrizes gerais, mas não estudos originais elegíveis que respondessem diretamente à pergunta comparativa proposta. Todos os estudos incluídos provêm do eixo PubMed/periódicos internacionais.

2.4 Critérios de elegibilidade

Critérios de inclusão: estudos originais ou revisões sistemáticas/meta-análises com pacientes em psicose inicial; comparação direta ou indireta de sequências terapêuticas envolvendo clozapina, olanzapina e/ou amisulprida.

Critérios de exclusão: estudos de esquizofrenia crônica sem recorte de psicose inicial; protocolos sem resultados clínicos; editoriais; revisões narrativas não sistemáticas; relatos ou séries isoladas de casos.

2.5 Seleção de estudos e fluxo PRISMA

A seleção seguiu o fluxo recomendado pelo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). As contagens refletem os registros efetivamente recuperados e auditados nesta execução:

Identificação: 16 registros identificados.

Duplicatas removidas: 5.

Triagem por título/resumo: 11 registros; 3 excluídos (estudos em população exclusivamente crônica ou sem comparador elegível).

Textos completos avaliados: 8.

Excluídos após leitura completa: 2 (protocolos e documentos de rationale sem resultados clínicos publicados).

Estudos incluídos na síntese final: 6.

2.6 Extração de dados e avaliação do nível de evidência

Os dados foram extraídos em matriz padronizada contendo: autores, ano, DOI, objetivo, delineamento, resultados principais, conclusões e nível de evidência. Os níveis foram atribuídos conforme a hierarquia de Melnyk e Fineout-Overholt (2011), descrita na Seção 2.1.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Caracterização dos estudos incluídos

Foram incluídos seis estudos publicados entre 2011 e 2026. O conjunto abrange desde coortes clínicas únicas até sínteses secundárias de múltiplos estudos, com sobreposição parcial entre amostras - Agid *et al.* (2011) e Agid *et al.* (2013) utilizam a mesma coorte de 244 pacientes -, de modo que não é adequado somar os participantes em um total único. Dois estudos são revisões sistemáticas com meta-análise (nível I); dois correspondem a fases do mesmo ensaio OPTiMiSE, sendo a fase 2 classificada como nível II e a fase 3 como nível III; dois são coortes algorítmicas clínicas (nível IV). O Quadro 1 apresenta a síntese padronizada.

Quadro 1 - Síntese dos estudos incluídos na revisão integrativa

Autor / Ano DOI	Objetivo e delineamento	Resultados principais	Conclusões dos autores	Nível de evidência
Okhuijsen-Pfeifer <i>et al.</i> (2018) doi:10.1111/acps.12954	Revisão sistemática e meta-análise. Avaliar clozapina como 1ª ou 2ª linha em esquizofrenia não resistente.	15 artigos elegíveis. Clozapina > grupo agregado de outros antipsicóticos (Hedges $g = 0,220$; IC 95% 0,026–0,414); benefício mantido sobre risperidona em análise de sensibilidade ($g =$	A evidência, ainda escassa, é consistente com benefício precoce da clozapina; ensaios maiores são necessários para confirmação.	Nível I

Autor / Ano DOI	Objetivo e delineamento	Resultados principais	Conclusões dos autores	Nível de evidência
		0,274; IC 95% 0,027–0,521).		
O'Donoghue <i>et al.</i> (2024) doi:10.1016/j.schres.2024.02.035	Revisão sistemática e meta-análise. Taxas de resposta em algoritmos sequenciais de antipsicóticos; subanálise em primeiro episódio. 14 artigos, 9 estudos, n = 2.522.	Resposta caiu de 0,53 (1ª etapa) para 0,26 (2ª). Na 3ª etapa com clozapina: 0,43 vs 0,26 com outro antipsicótico. Subgrupo FEP: 1ª 0,63; 2ª 0,34; 3ª com clozapina 0,45 vs 0,15.	A melhor síntese pré-2026 ainda apoiava clozapina após duas falhas; clozapina após uma falha permanecia sem respaldo empírico direto.	Nível I
Agid <i>et al.</i> (2011) doi:10.4088/JCP.09m05785yel	Coorte clínica algorítmica (análise retrospectiva de dados prospectivos). Taxas de resposta ao longo de três ensaios sequenciais em FEP. n = 244.	Resposta ao 1º ensaio: 74,5% (olanzapina 82,1% vs risperidona 66,3%). 2º ensaio: 16,6%. 3º ensaio, com clozapina: 75,0% (21/28).	O declínio de resposta após a 1ª falha é expressivo; um ensaio com clozapina como passo seguinte parece clinicamente justificável.	Nível IV
Agid <i>et al.</i> (2013) doi:10.1016/j.euroneuro.2013.04.010	Análise de algoritmo clínico em FEP. Avaliar utilidade de altas doses e de troca após falha inicial. n = 244 (mesma coorte de 2011).	Troca risperidona → olanzapina: 25,7% de resposta; inversa: 4,0%. Altas doses: 15,5% globalmente. Resposta ao 2º ensaio: 16,7%.	O rendimento de trocas e do escalonamento de dose é baixo após a 1ª falha; ciclos adicionais com antipsicóticos convencionais têm retorno decrescente.	Nível IV
Kahn <i>et al.</i> - OPTiMiSE (2018) doi:10.1016/S2215-0366(18)30252-9	Estudo em três fases: fase 2 randomizada, duplo-cega (continuar amisulprida vs trocar para olanzapina); fase 3 aberta com clozapina. n = 446 ITT.	Remissão após 4 sem de amisulprida: 56%. Fase 2: 45% (amisulprida) vs 44% (olanzapina) - diferença não significativa. Fase 3 (clozapina, aberta, sem comparador): 5 pacientes atingiram remissão.	A troca para olanzapina não supera a continuação de amisulprida. A inferência sobre clozapina permanece indireta, pois a fase 3 não foi randomizada contra comparadores.	Nível II (fase 2) Nível III (fase 3)
Li <i>et al.</i> (2026) doi:10.1001/jamapsychiatry.2026.0086	Ensaio clínico randomizado com rerandomização na 2ª fase, cego para avaliador. Comparar clozapina, olanzapina e amisulprida após 1ª falha em FEP. n = 654 elegíveis; 111 rerandomizados.	Resposta na fase 2: olanzapina 31,7%, amisulprida 44,7%, clozapina 62,5%. Diferença global significativa (P = 0,03). Sem diferença em descontinuação por qualquer causa.	Primeiro estudo com comparação direta nessa população: clozapina apresentou maior taxa de resposta do que olanzapina e amisulprida como segunda linha após uma única falha em FEP.	Nível II



Nota: FEP = first-episode psychosis; ITT = intenção de tratar; IC 95% = intervalo de confiança de 95%; $g = d$ de Hedges; ECR = ensaio clínico randomizado. Classificação de nível de evidência: Melnyk e Fineout-Overholt (2011). *A fase 3 do OPTiMiSE foi aberta e sem comparador randomizado; por isso recebe nível III, e não II.

Fonte: Autores, 2026.

3.2 Síntese narrativa dos estudos

Os dois estudos de Agid *et al.* (2011; 2013) documentaram, em 244 pacientes com FEP submetidos a algoritmo clínico prospectivo, declínio expressivo da taxa de resposta ao longo das etapas: de 74,5% no primeiro ensaio para 16,6% no segundo. Na terceira etapa, com clozapina, a taxa retornou a 75,0%. A troca de risperidona para olanzapina produziu resposta em apenas 25,7% dos casos; a direção inversa, em 4,0%. O escalonamento de dose isolado rendeu 15,5%. Esses achados observacionais estabeleceram empiricamente o padrão de retorno decrescente de ciclos não clozapina sequenciais.

A meta-análise de Okhuijsen-Pfeifer *et al.* (2018) reuniu 15 artigos e identificou benefício estatisticamente significativo da clozapina sobre o grupo agregado de outros antipsicóticos em populações não exclusivamente refratárias (Hedges $g = 0,220$; IC 95% 0,026–0,414), com resultado semelhante na análise de sensibilidade restrita à comparação com risperidona ($g = 0,274$; IC 95% 0,027–0,521). Os autores explicitaram a escassez de ensaios específicos nesse recorte populacional.

A meta-análise de O'Donoghue *et al.* (2024), com 14 artigos e 2.522 participantes, documentou que a clozapina na terceira etapa algorítmica produziu resposta de 0,43, contra 0,26 com outro antipsicótico no mesmo estágio. No subgrupo de FEP, a clozapina correspondeu a 0,45 versus 0,15 com outro antipsicótico na terceira etapa. Até esse ponto da literatura, a síntese disponível ainda sustentava clozapina após duas falhas, e não após uma, porque a base de evidência permanecia indireta.

O ensaio OPTiMiSE (KAHN *et al.*, 2018) alocou 446 pacientes com esquizofrenia ou transtorno esquizofreniforme de primeiro episódio em três fases sequenciais. Na fase 2, randomizada e duplo-cega, a diferença entre continuar amisulprida (remissão: 45%) e trocar para olanzapina (remissão: 44%) não atingiu significância estatística, indicando que a simples troca para olanzapina não melhora o resultado após falha inicial com amisulprida. Na fase 3, aberta, sem comparador randomizado, cinco pacientes atingiram remissão com clozapina; a inferência sobre superioridade da clozapina nessa etapa permanece indireta.



O ensaio de Li *et al.* (2026) constitui o único estudo desta síntese com comparação direta entre os três agentes de interesse na população-alvo. Com 654 pacientes elegíveis e 111 rerandomizados após falha ao primeiro antipsicótico, as taxas de resposta na segunda fase foram: clozapina 62,5%, amisulprida 44,7% e olanzapina 31,7% ($P = 0,03$), com diferença global estatisticamente significativa. Não houve diferença significativa em descontinuação por qualquer causa.

DISCUSSÃO DE RESULTADOS

4.1 Convergência estrutural da evidência

A convergência mais consistente entre os estudos é de natureza estrutural: a taxa de resposta declina acentuadamente após o primeiro ensaio antipsicótico, e o rendimento de ciclos adicionais com SGAs convencionais diminui progressivamente. Esse padrão aparece nas coortes canadenses de Agid, reaparece nos braços do OPTiMiSE e é sintetizado nas duas meta-análises incluídas.

Uma hipótese interpretativa, presente na literatura e compatível com esse padrão, sugere que pacientes que não respondem ao bloqueio D2 convencional têm menor probabilidade de responder a um agente com perfil farmacológico semelhante - hipótese que, contudo, não é testada diretamente pelos estudos incluídos, que documentam padrões de resposta clínica, e não mecanismos neurobiológicos subjacentes.

4.2 Mudança na estrutura da evidência

Até 2024, a melhor síntese disponível - O'Donoghue *et al.* - ainda sustentava clozapina após duas falhas, porque toda a base de evidência era predominantemente indireta e heterogênea. Em 2026, Li *et al.* conduzem o primeiro ensaio randomizado com comparação direta entre os três agentes após uma única falha em FEP. A conclusão não se altera porque a biologia mudou, mas porque a qualidade do delineamento mudou: passou-se de inferência sequencial a partir de dados observacionais e fases abertas para comparação prospectiva e controlada.

É relevante calibrar o peso dessa mudança: ela é real e metodologicamente significativa, mas ainda repousa em um único ensaio. A afirmação adequada não é que a estratégia alternativa "perdeu" suporte, mas que passou a existir suporte empírico



direto, pela primeira vez, para considerar a clozapina mais precocemente - o que não é a mesma coisa.

4.3 Sobre os comparadores: amissulprida e olanzapina

O OPTiMiSE estabeleceu equivalência prática entre amissulprida e olanzapina no manejo de não remitidos precoces (45% vs 44%), indicando que a troca para olanzapina não constitui um passo clinicamente útil após falha com amissulprida. Li *et al.* (2026) confirmam e estendem esse achado ao contexto de comparação direta com a clozapina: a diferença numérica entre amissulprida (44,7%) e olanzapina (31,7%) é substancial, mas a comparação direta entre os dois agentes não foi o objetivo analítico primário do ensaio. O gradiente clozapina > amissulprida ≥ olanzapina como ordenação de eficácia na segunda linha é sugestivo, mas requer confirmação em ensaio específico.

4.4 Da eficácia comparativa à decisão clínica: a ponte necessária

Superioridade de eficácia comparativa em resposta não se traduz automaticamente em superioridade decisória global. A clozapina exige monitoramento hematológico obrigatório, implica risco de agranulocitose, tem perfil metabólico desfavorável e pode ter menor aceitabilidade inicial por parte do paciente. No contexto brasileiro, a viabilidade desse monitoramento em serviços de menor complexidade é uma restrição operacional relevante que deve ser considerada antes da adoção irrestrita de qualquer algoritmo que antecipe a clozapina.

Em termos de decisão clínica informada pelo presente conjunto de evidências: se houve falha real a um primeiro ensaio antipsicótico em FEP - definida por dose e tempo adequados com adesão verificada -, existe agora suporte empírico direto para considerar a clozapina como próximo passo, desde que as condições de segurança, monitoramento e aceitabilidade estejam presentes. A recomendação deve ser ponderada, não protocolar, enquanto não houver replicação independente do ensaio de 2026.

4.5 Lacunas do conhecimento

Quatro lacunas são identificadas. Primeiro, a conclusão central ancora-se em um único ECR, tornando a replicação independente uma prioridade de pesquisa de alta urgência. Segundo, desfechos funcionais, cognitivos e de reinternação a longo prazo estão sub-representados nos estudos incluídos; a superioridade em resposta



sintomática de curto prazo não equivale necessariamente a melhores desfechos funcionais. Terceiro, a heterogeneidade nas definições operacionais de não resposta e de remissão entre estudos reduz a transportabilidade externa dos achados. Quarto, a ausência de estudos elegíveis em SciELO e LILACS-BVS evidencia uma lacuna de evidência produzida em contextos latino-americanos, com implicações diretas para a validade externa das recomendações no Brasil.

4.6 Limitações da revisão

Esta revisão apresenta limitações metodológicas relevantes. Primeiro, a conclusão central depende fortemente de um único estudo primário (Li *et al.*, 2026), o que restringe a solidez da inferência. Segundo, a extração de dados e a seleção de estudos foram conduzidas por um único revisor, sem verificação por segundo avaliador independente e sem cálculo de concordância interavaliadores, o que representa desconformidade com os padrões de maior rigor para revisões com pretensão de síntese de alta certeza. Terceiro, não foi realizado registro prospectivo do protocolo da revisão em plataformas como o PROSPERO. Quarto, a avaliação crítica da qualidade metodológica ficou restrita à hierarquia de nível de evidência; não foi aplicado instrumento formal de risco de viés por delineamento (como GRADE, RoB 2 ou Newcastle-Ottawa Scale), o que limita a profundidade do appraisal crítico. Essas limitações devem ser consideradas na interpretação e no uso clínico das conclusões.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão integrativa sintetizou seis estudos sobre o uso de clozapina como segunda linha em pacientes com FEP que não respondem ao primeiro antipsicótico. A resposta à pergunta de pesquisa pode ser formulada com a seguinte calibração de certeza: existe, a partir de 2026, suporte empírico direto para que a clozapina seja considerada mais precocemente nessa população - suporte de grau moderado para a direção do efeito e ainda limitado para a magnitude e para a generalização, dado que repousa em um único ensaio randomizado.

A contribuição estrutural da literatura revisada é dupla: documenta o rendimento decrescente de ciclos não clozapina sequenciais em FEP e fornece, em Li *et al.* (2026), a primeira comparação direta que quantifica a vantagem da clozapina já na



segunda linha. Essa é uma mudança qualitativa na estrutura da evidência disponível, não um consenso consolidado.

Do ponto de vista da saúde pública brasileira, os achados reforçam a necessidade de ampliar a infraestrutura para monitoramento hematológico nos serviços de saúde mental, condição necessária para que a clozapina possa ser utilizada com segurança no contexto de atenção precoce à psicose. Estudos conduzidos com populações latino-americanas são necessários para conferir validade externa às recomendações e verificar sua aplicabilidade no sistema público de saúde.

REFERÊNCIAS

AGID, O. *et al.* An algorithm-based approach to first-episode schizophrenia: response rates over 3 prospective antipsychotic trials with a retrospective data analysis. *Journal of Clinical Psychiatry*, v. 72, n. 11, p. 1439–1444, 2011. doi:10.4088/JCP.09m05785yel

AGID, O. *et al.* Antipsychotic response in first-episode schizophrenia: efficacy of high doses and switching. *European Neuropsychopharmacology*, v. 23, n. 9, p. 1017–1022, 2013. doi:10.1016/j.euroneuro.2013.04.010

HUTCHINSON, G.; BHUGRA, D. Epidemiology of psychosis. In: BHUGRA, D.; BHUI, K. (ed.). *Textbook of Cultural Psychiatry*. 2. ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2014. p. 127–140.

KAHN, R. S. *et al.* Amisulpride and olanzapine followed by open-label treatment with clozapine in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder (OPTiMiSE): a three-phase switching study. *The Lancet Psychiatry*, v. 5, n. 10, p. 797–807, 2018. doi:10.1016/S2215-0366(18)30252-9

LI, X. B. *et al.* Clozapine after 1 failed antipsychotic drug trial in first-episode psychosis: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*, 2026. doi:10.1001/jamapsychiatry.2026.0086



Clozapina como segunda linha em psicose de primeiro episódio: revisão integrativa comparando eficácia com olanzapina e amisulprida

Silveira et. al

MELNYK, B. M.; FINEOUT-OVERHOLT, E. Evidence-based practice in nursing and healthcare: a guide to best practice. 2. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011.

O'DONOGHUE, B. *et al.* Response rates to sequential trials of antipsychotic medications according to algorithms or treatment guidelines in psychotic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*, v. 266, p. 219–228, 2024. doi:10.1016/j.schres.2024.02.035

OKHUIJSEN-PFEIFER, C. *et al.* Clozapine as a first- or second-line treatment in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, v. 138, n. 4, p. 281–288, 2018. doi:10.1111/acps.12954

ROBINSON, D. G. *et al.* Predictors of treatment response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *American Journal of Psychiatry*, v. 156, n. 4, p. 544–549, 1999. doi:10.1176/ajp.156.4.544

WHITTEMORE, R.; KNAFL, K. The integrative review: updated methodology. *Journal of Advanced Nursing*, v. 52, n. 5, p. 546–553, 2005. doi:10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x