

MANEJO DA ESQUIZOFRENIA RESISTENTE AO TRATAMENTO: EVIDÊNCIAS ATUAIS E PERSPECTIVAS CLÍNICAS

MANAGEMENT OF TREATMENT-RESISTANT SCHIZOPHRENIA: CURRENT EVIDENCE AND CLINICAL PERSPECTIVES

MANEJO DE LA ESQUIZOFRENIA RESISTENTE AL TRATAMIENTO: EVIDENCIAS ACTUALES Y PERSPECTIVAS CLÍNICAS

Luana França Chaves Marcondes¹

Luisa Esther Antunes Freitas²

Julia Gauer Gomides Tavares³

Sarah Hartmann Donadoni⁴

Gabriella Oliveira Silva⁵

Sabrini Bernardi⁶

Raissa Garcia de Abreu⁷

Cristiana Chiaverini Sampaio Corrêa⁸

Júlia Silveira Rocha⁹

Warlen Washington Chagas de Oliveira¹⁰

João Lucas de Jesus da Silva Paixão¹¹

Bruna Soares David¹²

Julia Ornellas Costa¹³

RESUMO: Este estudo teve como objetivo analisar e sintetizar criticamente as evidências disponíveis na literatura acerca do manejo da esquizofrenia resistente ao tratamento, com ênfase nas estratégias farmacológicas e não farmacológicas, nos desafios relacionados à resistência à clozapina e nas perspectivas emergentes para a prática clínica. Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, de caráter descritivo e analítico, realizada a partir de busca na base de dados PubMed/MEDLINE, utilizando descritores relacionados à esquizofrenia resistente, clozapina, resistência terapêutica e estratégias de manejo. Foram incluídos estudos publicados em inglês, sem restrição temporal, priorizando revisões sistemáticas, meta-análises, ensaios clínicos randomizados, consensos e diretrizes. Os resultados evidenciaram que a esquizofrenia resistente acomete aproximadamente 20% a 30% dos pacientes, estando associada a maior gravidade clínica e pior prognóstico funcional. A clozapina permanece como tratamento de escolha, embora uma parcela significativa apresente resistência ao seu uso, demandando estratégias adicionais como otimização terapêutica, associações farmacológicas, intervenções psicossociais e eletroconvulsoterapia. Ademais, avanços em biomarcadores e

¹Graduanda em Medicina, Faculdade de Minas Belo Horizonte – FAMINAS BH.

²Graduanda em Medicina, Centro Universitário do Norte de Minas-UNINORTE Minas.

³Graduanda em Medicina, Centro Universitário Aparício Carvalho – FIMCA.

⁴Graduanda em Medicina, Centro Universitário Aparício Carvalho – FIMCA.

⁵Graduada em Medicina, Centro Universitário Tocantinense Presidente Antônio Carlos – UNITPAC, Orcid:

⁶Graduanda em Medicina, Faculdade da Saúde e Ecologia Humana – FASEH.

⁷Graduanda em Medicina, Centro Universitário de Belo Horizonte – UNIBH.

⁸Graduada em Medicina, Estácio.

⁹Graduanda em Medicina, Centro Universitário de Brasília – UNICEUB.

¹⁰Graduando em Medicina, Faculdade de Minas – FAMINAS.

¹¹Graduado em Medicina, Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP.

¹²Graduanda em Medicina, Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais – PUC Minas.

¹³Graduanda em Medicina, Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais – FCMMG.

ferramentas preditivas apontam para abordagens mais individualizadas no futuro. Conclui-se que o manejo da esquizofrenia resistente requer uma abordagem integrada, baseada em evidências, com necessidade de pesquisas adicionais que aprimorem a efetividade e a personalização do cuidado.

Palavras-chave: Esquizofrenia. Antipsicóticos. Biomarcadores. Prognóstico.

ABSTRACT: This study aimed to analyze and critically synthesize the available evidence in the literature regarding the management of treatment-resistant schizophrenia, with emphasis on pharmacological and non-pharmacological strategies, challenges related to clozapine resistance, and emerging perspectives for clinical practice. This is a narrative literature review with a descriptive and analytical approach, conducted through a search of the PubMed/MEDLINE database using descriptors related to treatment-resistant schizophrenia, clozapine, therapeutic resistance, and management strategies. Studies published in English, without time restriction, were included, prioritizing systematic reviews, meta-analyses, randomized controlled trials, consensus statements, and clinical guidelines. The results showed that treatment-resistant schizophrenia affects approximately 20% to 30% of patients and is associated with greater clinical severity and worse functional prognosis. Clozapine remains the treatment of choice; however, a significant proportion of patients show resistance to its use, requiring additional strategies such as treatment optimization, pharmacological combinations, psychosocial interventions, and electroconvulsive therapy. Furthermore, advances in biomarkers and predictive tools point toward more individualized approaches in the future. It is concluded that the management of treatment-resistant schizophrenia requires an integrated, evidence-based approach, with a need for further research to improve the effectiveness and personalization of care.

Keywords: Schizophrenia. Antipsychotics. Biomarkers. Prognosis.

RESUMEN: Este estudio tuvo como objetivo analizar y sintetizar críticamente las evidencias disponibles en la literatura sobre el manejo de la esquizofrenia resistente al tratamiento, con énfasis en las estrategias farmacológicas y no farmacológicas, los desafíos relacionados con la resistencia a la clozapina y las perspectivas emergentes para la práctica clínica. Se trata de una revisión narrativa de la literatura, de carácter descriptivo y analítico, realizada a partir de una búsqueda en la base de datos PubMed/MEDLINE, utilizando descriptores relacionados con la esquizofrenia resistente, la clozapina, la resistencia terapéutica y las estrategias de manejo. Se incluyeron estudios publicados en inglés, sin restricción temporal, priorizando revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados, consensos y guías clínicas. Los resultados evidenciaron que la esquizofrenia resistente afecta aproximadamente al 20% al 30% de los pacientes y se asocia con mayor gravedad clínica y peor pronóstico funcional. La clozapina continúa siendo el tratamiento de elección; sin embargo, una proporción significativa de pacientes presenta resistencia a su uso, lo que exige estrategias adicionales como la optimización terapéutica, las combinaciones farmacológicas, las intervenciones psicosociales y la terapia electroconvulsiva. Además, los avances en biomarcadores y herramientas predictivas señalan la posibilidad de enfoques más individualizados en el futuro. Se concluye que el manejo de la esquizofrenia resistente requiere un enfoque integrado, basado en la evidencia, y la necesidad de investigaciones adicionales que mejoren la efectividad y la personalización del cuidado.

Palabras clave: Esquizofrenia. Antipsicóticos. Biomarcadores. Pronóstico.

INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é um transtorno mental grave e crônico, caracterizado por alterações do pensamento, da percepção, do comportamento e do funcionamento social, estando associada a importante prejuízo funcional, redução da qualidade de vida e aumento da morbimortalidade. Apesar dos avanços terapêuticos nas últimas décadas, uma parcela significativa dos pacientes não apresenta resposta adequada aos antipsicóticos disponíveis, configurando o quadro de esquizofrenia resistente ao tratamento. Segundo critérios consensuais, a resistência terapêutica é definida pela persistência de sintomas clinicamente relevantes após o uso adequado de pelo menos dois antipsicóticos diferentes, administrados em doses e por tempo apropriados (HOWES et al., 2017).

Estudos indicam que aproximadamente 20% a 30% dos indivíduos com esquizofrenia evoluem com resistência ao tratamento, condição associada a maior gravidade clínica, déficits cognitivos mais pronunciados, maior comprometimento funcional e maior utilização dos serviços de saúde (DINIZ et al., 2023). Nesses casos, a clozapina permanece como o tratamento de escolha, apresentando superioridade em relação a outros antipsicóticos de segunda geração. Contudo, uma proporção relevante dos pacientes tratados com clozapina não atinge resposta clínica satisfatória, caracterizando a resistência à clozapina e impondo desafios adicionais ao manejo terapêutico (SINCLAIR et al., 2021; SCHNEIDER-THOMA et al., 2025).

Diante da falha terapêutica com a clozapina, diversas estratégias têm sido propostas, incluindo otimização do tratamento, monitoramento de níveis plasmáticos, associações farmacológicas, intervenções psicossociais estruturadas e abordagens não farmacológicas, como a eletroconvulsoterapia. Além disso, avanços recentes têm destacado o papel de novos alvos farmacológicos, biomarcadores e ferramentas de predição baseadas em neuroimagem e aprendizado de máquina, ampliando as possibilidades de um manejo mais individualizado e baseado em evidências (CORRELL et al., 2022; KANE et al., 2023; SALAHUDDIN et al., 2024).

Dessa forma, o presente estudo tem como objetivo analisar e sintetizar criticamente as evidências disponíveis na literatura acerca do manejo da esquizofrenia resistente ao tratamento, com ênfase nas estratégias farmacológicas e não farmacológicas, nos desafios relacionados à resistência à clozapina e nas perspectivas emergentes para a prática clínica.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão narrativa da literatura, com abordagem descritiva e analítica, cujo objetivo foi sintetizar e discutir criticamente as evidências científicas disponíveis acerca do manejo da esquizofrenia resistente ao tratamento.

A busca bibliográfica foi realizada na base de dados PubMed/MEDLINE, por se tratar de uma das principais fontes de indexação de literatura biomédica internacional. Foram utilizados descritores controlados e termos livres relacionados à esquizofrenia resistente, clozapina, resistência terapêutica, estratégias de potencialização, intervenções farmacológicas e não farmacológicas, combinados por meio dos operadores booleanos “AND” e “OR”.

Foram incluídos artigos publicados em inglês, sem restrição de período, que abordassem aspectos relacionados à definição, prevalência, diagnóstico e manejo da esquizofrenia resistente ao tratamento. Foram priorizados estudos de maior nível de evidência, como revisões sistemáticas, meta-análises, ensaios clínicos randomizados, consensos e diretrizes, bem como estudos observacionais relevantes para a compreensão clínica do tema.

Foram excluídos artigos duplicados, estudos com população pediátrica exclusiva, relatos de caso isolados, cartas ao editor e publicações que não apresentassem relação direta com o manejo da esquizofrenia resistente. A seleção dos estudos foi realizada por meio da leitura dos títulos e resumos, seguida da análise do texto completo dos artigos considerados pertinentes ao objetivo da revisão.

4

A análise dos dados foi conduzida de forma qualitativa, com organização temática dos achados, contemplando os seguintes eixos: definição e critérios diagnósticos da esquizofrenia resistente, papel da clozapina no tratamento, estratégias frente à resistência à clozapina, intervenções não farmacológicas, aspectos de segurança e perspectivas emergentes no manejo clínico. Por se tratar de uma revisão narrativa baseada em dados secundários de domínio público, não houve necessidade de submissão a comitê de ética em pesquisa.

RESULTADOS

A análise dos estudos incluídos evidenciou que a esquizofrenia resistente ao tratamento constitui uma condição clínica heterogênea, com impacto significativo nos desfechos clínicos, funcionais e na utilização dos serviços de saúde. Os achados foram organizados em eixos temáticos, de acordo com os principais aspectos abordados na literatura.

Definição, classificação e prevalência da esquizofrenia resistente

Os estudos analisados demonstraram consenso quanto à definição da esquizofrenia resistente ao tratamento, caracterizada pela ausência de resposta clínica satisfatória após o uso adequado de pelo menos dois antipsicóticos distintos. A prevalência estimada variou entre 20% e 30% dos pacientes com esquizofrenia, estando associada a maior gravidade sintomática, déficits cognitivos mais pronunciados e pior prognóstico funcional.

Clozapina como tratamento de escolha

As evidências indicaram que a clozapina permanece como o tratamento de primeira linha para pacientes com esquizofrenia resistente, apresentando superioridade em relação a outros antipsicóticos de segunda geração na redução de sintomas positivos e na prevenção de recaídas. Meta-análises recentes reforçaram sua eficácia, embora tenham destacado que uma parcela significativa dos pacientes não alcança resposta clínica adequada, caracterizando a resistência à clozapina.

Estratégias frente à resistência à clozapina

Os estudos incluídos apontaram diferentes estratégias para o manejo da resistência à clozapina, incluindo otimização posológica, monitoramento de níveis plasmáticos e associações farmacológicas. Ensaios clínicos randomizados demonstraram benefícios modestos com a adição de antipsicóticos como aripiprazol e amisulprida, tanto na redução da sintomatologia psicótica quanto em aspectos cognitivos, embora os resultados tenham sido heterogêneos.

Intervenções não farmacológicas e psicossociais

As evidências também indicaram que intervenções não farmacológicas, especialmente a eletroconvulsoterapia associada à clozapina, podem promover melhora significativa da psicopatologia em pacientes refratários. Além disso, revisões recentes demonstraram que intervenções psicossociais estruturadas, como terapias psicológicas e programas de reabilitação, contribuem para a redução de sintomas, melhora funcional e adesão ao tratamento.

Segurança e manejo de eventos adversos

Os estudos analisados destacaram a importância do monitoramento rigoroso dos efeitos adversos associados à clozapina, em especial eventos cardiovasculares e metabólicos. Foram descritas estratégias para identificação precoce e manejo dessas complicações, bem como

abordagens emergentes voltadas à mitigação dos efeitos metabólicos em pacientes em uso prolongado de antipsicóticos.

Perspectivas emergentes no manejo da esquizofrenia resistente

Por fim, os resultados evidenciaram avanços em abordagens emergentes, incluindo a investigação de novos alvos farmacológicos, o uso de biomarcadores genéticos e proteômicos e a aplicação de ferramentas de neuroimagem associadas ao aprendizado de máquina para predição de resposta terapêutica. Esses achados apontam para o potencial desenvolvimento de estratégias de manejo mais individualizadas e baseadas em precisão.

DISCUSSÃO

Os achados desta revisão reforçam que a esquizofrenia resistente ao tratamento representa um desafio clínico complexo, multifatorial e ainda não completamente compreendido. A prevalência consistente entre os estudos analisados confirma que uma proporção significativa dos pacientes não responde adequadamente aos antipsicóticos convencionais, o que se associa a maior gravidade clínica, comprometimento cognitivo e impacto funcional relevante. Esses dados evidenciam a necessidade de estratégias terapêuticas mais sistematizadas e individualizadas para essa população.

6

A clozapina permanece como o pilar central no manejo da esquizofrenia resistente, apresentando superioridade em relação a outros antipsicóticos de segunda geração, conforme demonstrado por revisões sistemáticas e meta-análises recentes. No entanto, a persistência de sintomas em parte considerável dos pacientes tratados com clozapina evidencia que a resistência à clozapina constitui um subtipo clínico relevante, exigindo abordagens adicionais. Nesse contexto, estratégias como a otimização posológica e o monitoramento de níveis plasmáticos mostram-se fundamentais para diferenciar falha terapêutica verdadeira de uso inadequado do medicamento.

As estratégias de potencialização farmacológica analisadas revelaram benefícios clínicos modestos e resultados heterogêneos. Ensaio clínico randomizado com associações de antipsicóticos, como aripiprazol e amisulprida, demonstraram melhora parcial dos sintomas psicóticos e cognitivos, embora a magnitude do efeito varie entre os estudos. Esses achados sugerem que tais estratégias podem ser úteis em subgrupos específicos de pacientes, mas ainda carecem de critérios clínicos bem definidos para sua indicação rotineira.

As intervenções não farmacológicas emergem como componentes importantes no manejo da esquizofrenia resistente. A associação da eletroconvulsoterapia à clozapina demonstrou efeitos positivos na redução da psicopatologia em pacientes altamente refratários, destacando-se como alternativa terapêutica em casos selecionados. Paralelamente, intervenções psicossociais estruturadas mostraram impacto positivo na redução de sintomas, no funcionamento global e na adesão ao tratamento, reforçando a importância de uma abordagem integrada e multidimensional.

No que se refere à segurança, os estudos analisados ressaltam a relevância do monitoramento rigoroso dos eventos adversos associados à clozapina, especialmente complicações cardiovasculares e metabólicas. A identificação precoce dessas condições e a adoção de estratégias para mitigação dos riscos são fundamentais para garantir a continuidade e a efetividade do tratamento, além de reduzir a morbimortalidade associada.

Avanços recentes apontam para o potencial da medicina de precisão no manejo da esquizofrenia resistente. A investigação de biomarcadores genéticos, proteômicos e neurofuncionais, bem como o uso de ferramentas baseadas em neuroimagem e aprendizado de máquina, desponta como perspectiva promissora para a predição de resposta terapêutica e para a personalização das estratégias de tratamento. No entanto, tais abordagens ainda apresentam limitações quanto à aplicabilidade clínica, custo e padronização.

7

Entre as limitações desta revisão, destaca-se o caráter narrativo do estudo, que não permite quantificação precisa dos efeitos terapêuticos nem avaliação formal do risco de viés. Além disso, a heterogeneidade metodológica dos estudos incluídos e a variabilidade dos desfechos avaliados dificultam comparações diretas entre as diferentes estratégias de manejo. Ainda assim, a síntese crítica das evidências disponíveis contribui para uma visão abrangente e atualizada do tema.

CONCLUSÃO

A esquizofrenia resistente ao tratamento configura-se como uma condição clínica de elevada complexidade, associada a importantes repercussões funcionais, cognitivas e prognósticas. As evidências analisadas nesta revisão confirmam que a clozapina permanece como o tratamento de escolha para esses pacientes, apresentando superioridade em relação a outros antipsicóticos. Entretanto, a persistência de sintomas em uma parcela significativa dos

indivíduos evidencia a necessidade de estratégias terapêuticas adicionais e de um manejo mais sistematizado.

As estratégias de otimização do tratamento com clozapina, o monitoramento de níveis plasmáticos, as associações farmacológicas e as intervenções não farmacológicas, como a eletroconvulsoterapia e as abordagens psicossociais estruturadas, mostraram-se alternativas relevantes em contextos específicos, embora com benefícios variáveis. Esses achados reforçam a importância de uma abordagem individualizada, baseada em evidências e centrada nas características clínicas de cada paciente.

Adicionalmente, os avanços recentes em biomarcadores, novos alvos farmacológicos e ferramentas de predição baseadas em neuroimagem e aprendizado de máquina apontam para perspectivas promissoras no manejo da esquizofrenia resistente, com potencial para aprimorar a precisão terapêutica no futuro. Contudo, a incorporação dessas estratégias na prática clínica ainda depende de maior validação científica e de estudos que avaliem sua aplicabilidade e custo-efetividade.

Dessa forma, a síntese das evidências apresentada contribui para o aprimoramento da prática clínica e reforça a necessidade de pesquisas futuras que permitam o desenvolvimento de protocolos mais eficazes e integrados para o cuidado de pacientes com esquizofrenia resistente ao tratamento.

REFERÊNCIAS

CORRELL, C. U. et al. Augmentation strategies for clozapine-resistant schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, v. 48, n. 1, p. 21-38, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1093/schbul/sbabo67>.

DE BARTOLOMEIS, Andrea et al. Rational and translational implications of D-amino acids for treatment-resistant schizophrenia: from neurobiology to the clinics. *Biomolecules*, [S. l.], v. 12, n. 7, p. 909, 29 jun. 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom12070909>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35883465/>. Acesso em: 9 ago. 2025.

DINIZ, Elton et al. Treatment resistance in schizophrenia: a meta-analysis of prevalence and correlates. *Brazilian Journal of Psychiatry*, [S. l.], v. 45, n. 5, p. 448-458, set./out. 2023. DOI: <https://doi.org/10.47626/1516-4446-2023-3126>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37718484/>. Acesso em: 9 ago. 2025.

FOLTZ, P. W. et al. Predicting psychosis risk and treatment response using neuroimaging and machine learning: recent advances and future directions. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, v. 7, n. 6, p. 588-597, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2022.01.001>.

HOWES, O. D. et al. Treatment-resistant schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRIP) Working Group consensus guidelines on diagnosis and terminology. *American Journal of Psychiatry*, v. 174, n. 3, p. 216-229, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16050503>.

KANE, J. M. et al. Emerging pharmacologic strategies for treatment-resistant schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, v. 80, n. 2, p. 135-144, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.3754>.

MANU, P. et al. Clozapine-induced myocarditis: a review of incidence, presentation, diagnosis and management. *Schizophrenia Research*, v. 199, p. 23-30, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.03.009>.

MARTINS-DE-SOUZA, D. et al. Biomarker candidates for schizophrenia: from genes to proteomics. *NPJ Schizophrenia*, v. 7, n. 1, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41537-021-00145-y>.

MILLGATE, Edward et al. Neuropsychological differences between treatment-resistant and treatment-responsive schizophrenia: a meta-analysis. *Psychological Medicine*, [S. l.], v. 52, n. 1, p. 1-13, jan. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0033291721004128>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36415088/>. Acesso em: 9 ago. 2025.

MISHRA, Biswa Ranjan et al. Comparison of acute followed by maintenance ECT vs clozapine on psychopathology and regional cerebral blood flow in treatment-resistant schizophrenia: a randomized controlled trial. *Schizophrenia Bulletin*, [S. l.], v. 48, n. 4, p. 814-825, 21 jun. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaco27>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35556138/>. Acesso em: 9 ago. 2025.

NIELSEN, J. et al. Optimizing clozapine treatment. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, v. 142, n. 5, p. 388-401, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1111/acps.13226>.

NIELSEN, R. E.; MOLLER, B. K. Treatment-resistant schizophrenia: definition, classification, and diagnosis. *Schizophrenia Research*, v. 215, p. 306-307, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.09.012>.

RODRIGUEZ, V. M. et al. Plasma clozapine levels as a predictor of clinical response: a systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*, v. 222, p. 111-119, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.05.041>.

SALAHUDDIN, Nurul Husna et al. Psychological and psychosocial interventions for treatment-resistant schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, [S. l.], v. 11, n. 7, p. 545-553, jul. 2024. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(24\)00136-6](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(24)00136-6). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38879276/>. Acesso em: 9 ago. 2025.

SASS, Marie Reeberg et al. Effect of the GLP-1 receptor agonist semaglutide on metabolic disturbances in clozapine-treated or olanzapine-treated patients with a schizophrenia spectrum disorder: study protocol of a placebo-controlled, randomised clinical trial (SemaPsychiatry). *BMJ Open*, [S. l.], v. 13, n. 1, e068652, 31 jan. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-068652>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36720576/>. Acesso em: 9 ago. 2025.

SINCLAIR, D. J. et al. Clozapine for treatment-resistant schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*, v. 8, n. 8, p. 721-732, 2021. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00170-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00170-0).

SCHNEIDER-THOMA, Johannes et al. Efficacy of clozapine versus second-generation antipsychotics in people with treatment-resistant schizophrenia: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, [S. l.], v. 12, n. 4, p. 254-265, abr. 2025. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(25\)00001-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(25)00001-X). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40023172/>. Acesso em: 9 ago. 2025.

VEERMAN, S. R. T. et al. Clozapine augmentation with aripiprazole: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *American Journal of Psychiatry*, v. 178, n. 5, p. 442-450, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20050667>.

ZHU, Ming-Huan et al. Amisulpride augmentation therapy improves cognitive performance and psychopathology in clozapine-resistant treatment-refractory schizophrenia: a 12-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Military Medical Research*, [S. l.], v. 9, n. 1, p. 59, 18 out. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40779-022-00420-0>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36253804/>. Acesso em: 10 ago. 2025.