

ESQUIZOFRENIA REFRATÁRIA: REVISÃO DE LITERATURA

Ciências da Saúde, Edição 121 ABR/23 / 10/04/2023

REGISTRO DOI: 10.5281/zenodo.7814789

Jardel Pereira Ribeiro;

Maria Augusta Silva Cirqueira;

Maria Eduarda Martins Lima;

Aaron Santos Gomes;

Carlos Guilherme de Moura Lima;

Lucas Henrique de Sousa Rabelo;

Maysa Santos Faria

RESUMO

A esquizofrenia é um transtorno mental diagnosticado clinicamente a partir do preenchimento de critérios presentes no Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais 5ª edição (DSM-5) por um período de pelo menos 6 meses. Após o diagnóstico, quando há falha no controle dos sintomas de forma persistente o quadro clínico é então denominado de esquizofrenia refratária. Acerca disso, denota-se que aproximadamente 21 milhões de indivíduos em todo o planeta são diagnosticados com esquizofrenia, entretanto, cerca de 30% desse número manifestam uma certa resistência ao tratamento, isto é, uma refratariedade. Dessa maneira, há alguns fatores que são associados à manifestação dessa refratariedade, tais como sexo masculino, transtorno de personalidade concomitante, escolaridade, residentes da zona rural, tentativa de

suicídio anterior e idade do início da doença dois anos mais baixa. Estudos apontam que o melhor medicamento para a Esquizofrenia Refratária é a clozapina, pois reduz o risco de recaídas e hospitalizações. Ademais, a eletroconvulsoterapia (ECT) também é uma alternativa para aumentar a resposta ao tratamento com clozapina, visto que essa associação mostra em relatos de casos uma significativa melhora no quadro. Embora a clozapina seja o melhor medicamento para os pacientes com esquizofrenia refratária, ainda é comum a subprescrição, evidenciando a negligência e desinformação médica quanto a utilização desse medicamento. Analisando a Escala Quality of Life Brasileira, é perceptível o grau de acometimento em todos os seus domínios, principalmente entre os indivíduos que fazem uso da clozapina. Diante disso, a atenção básica, em conjunto com o centro de atenção psicossocial, desempenha papel fundamental no controle da psicose e na melhoria da qualidade de vida do paciente, haja visto que o acompanhamento clínico permite além da manutenção terapêutica a inclusão e ressocialização do paciente na sociedade.

Palavras chaves: Esquizofrenia refratária. Esquizofrenia resistente. Esquizofrenia persistente.

ABSTRACT

Schizophrenia is a mental disorder diagnosed clinically from the fulfillment of criteria present in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition (DSM-5) for a period of at least 6 months. After diagnosis, when there is a persistent failure to control symptoms, the clinical picture is then called refractory schizophrenia. About this, it is noted that approximately 21 million individuals across the planet are diagnosed with schizophrenia, however, about 30% of this number manifest a certain resistance to treatment, that is, a refractoriness. Thus, there are some factors that are associated with the manifestation of this refractoriness, such as male gender, concomitant personality disorder, schooling, rural residents, previous suicide attempt and age of onset of the disease two years younger. Studies indicate that the best drug for Refractory Schizophrenia is clozapine, as it reduces the risk of relapses and hospitalizations. In addition, electroconvulsive therapy (ECT) is also an alternative

to increase the response to treatment with clozapine, the association of clozapine with ECT shows in case reports a significant improvement in the condition. Although clozapine is the best medication for patients with refractory schizophrenia, underprescription is still common, showing negligence and medical misinformation regarding the use of this medication. Analyzing the Brazilian Quality of Life Scale, the degree of involvement in all its domains is noticeable, especially among individuals who use clozapine. In view of this, primary care, together with the psychosocial care center, plays a fundamental role in controlling psychosis and improving the patient's quality of life, given that clinical follow-up allows, in addition to therapeutic maintenance, the inclusion and resocialization of the patient. in society.

Keywords: Refractory schizophrenia. Resistant schizophrenia. Persistent schizophrenia.

1. Introdução

A esquizofrenia é um transtorno mental diagnosticado clinicamente a partir do preenchimento de critérios presentes no Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais 5ª edição (DSM-5) por um período de pelo menos 6 meses (SILVA, *et al.*, 2020). Após o diagnóstico, quando há falha no controle dos sintomas de forma persistente o quadro clínico é então denominado de Esquizofrenia Refratária (NUCIFORA, 2019). A definição mais aceita de Esquizofrenia Refratária (ER) é dada quando não ocorre resultados na modificação das manifestações clínicas mesmo com a utilização de dois antipsicóticos de classes medicamentosas diferentes (KANE, 2019).

Na esquizofrenia, é realizada a divisão dos sintomas em positivos, como alucinações, delírios e comportamento desorganizado, e em negativos, como isolamento social e empobrecimento do repertório cognitivo, os quais podem levar a um comprometimento do funcionamento social do paciente (COELHO, 2019). Desse modo, a ER apresenta sintomas positivos de forma predominante e contínua apesar do uso correto dos antipsicóticos determinados para a terapêutica (KANE, *et al.* 2019).

Em razão disso, acerca dos aspectos epidemiológicos denota-se que, aproximadamente, 21 milhões de indivíduos em todo o planeta são diagnosticados com esquizofrenia, entretanto, cerca de 30% desse número manifestam uma certa resistência ao tratamento, isto é, uma refratariedade (KANE, *et al.*, 2019). Dessa maneira, há alguns fatores que são associados à manifestação dessa refratariedade tais como, predominância no gênero masculino, transtorno de personalidade concomitante, mais escolaridade, residentes da zona rural, tentativa de suicídio anterior e idade do início da doença dois anos mais baixa (NUCIFORA, *et al.*, 2019).

Por não responderem a doses usuais das drogas antipsicóticas, os pacientes com ER são geralmente tratados com doses mais altas de medicação do que as habitualmente utilizadas ou com polifarmácia (CEZARETTO, 2014). Entretanto, estudos apontam que o melhor medicamento para a ER é a clozapina, pois reduz o risco de recaídas e hospitalizações. Porém, os frequentes efeitos colaterais representam uma das maiores dificuldades no tratamento a longo prazo com este medicamento, mas, apesar disso, podem ser manejados, tolerados ou evitados com o aumento gradual da dose, além de haver tendência para desaparecimento conforme a continuação do tratamento (SILVA, *et al.*, 2020). Como exemplo, está o risco de agranulocitose associado à clozapina que, apesar de baixo e passível de prevenção por monitoração hematológica, permanece como um empecilho por ser um fator eventualmente fatal.

Ademais, a eletroconvulsoterapia (ECT) também é uma alternativa para aumentar a resposta ao tratamento com clozapina em pacientes refratários, pois a estimulação elétrica do cérebro promove o aumento da liberação de monoaminas, a estimulação da secreção hipofisárias de TSH, ACTH, endorfinas e prolactina, o aumento da neurogênese e o efeito anticonvulsivante pós sessão. Sendo assim, a associação de clozapina com a ECT mostra em relatos de casos uma significativa melhora no quadro de pacientes com ER (ALVARENGA, 2005).

Embora a clozapina seja o melhor medicamento para os pacientes com esquizofrenia refratária, ainda é comum a subprescrição, conforme Silva *et al* (2020). Ainda é evidenciado, que a negligência e desinformação médica quanto a

utilização desse medicamento são fatores relacionados a esse fenômeno. Ademais, é constatado que o acompanhamento desses pacientes com um farmacêutico, possibilita uma melhor adesão ao tratamento, uma vez que o enfermo tem uma maior informação em relação ao medicamento e efeitos colaterais (SILVA, *et al.*, 2020)

A ER está intimamente relacionada ao nível de qualidade de vida do paciente (MACHADO, 2016). Dessa forma, analisando a Escala Quality of Life Brasileira, é perceptível o grau de acometimento em todos os domínios da escala, principalmente entre os indivíduos que fazem uso da clozapina. Diante disso, a Atenção Básica (AB), em conjunto com o centro de atenção psicossocial, desempenha papel fundamental no controle da psicose e na melhoria da qualidade de vida do paciente, haja visto que o acompanhamento clínico permite além da manutenção terapêutica a inclusão e ressocialização do paciente na sociedade (BRASIL, 2013).

2. Desenvolvimento

2.1 Espectro Clínico

A esquizofrenia é um transtorno mental que apresenta um conjunto de hipóteses acerca da sua etiologia, dentre elas as alterações de neurotransmissores, sobretudo da dopamina, nas vias mesolímbica e mesocortical, as quais são responsáveis pela sintomatologia positiva e negativa respectivamente (STĘPNICKI, 2018). Além disso, há também os fatores ambientais como complicações no pré-natal e no parto, traumas na infância referentes a separação dos pais por exemplo, e uso abusivo de álcool e drogas, visto que a patogênese da esquizofrenia é multifatorial (STILO, 2019).

O diagnóstico para esquizofrenia é realizado a partir da observação e análise clínica do paciente, de forma que deve haver no mínimo um período de seis meses de sintomas que preencham os critérios da DSM-5 para que haja a confirmação desse transtorno (SILVA, 2020).

Critérios diagnósticos segundo DSM-5:

A. Dois (ou mais) dos itens a seguir, cada um presente por uma quantidade significativa de tempo durante um período de um mês (ou menos, se tratados com sucesso). Pelo menos um deles deve ser (1), (2) ou (3): 1. Delírios. 2. Alucinações. 3. Discurso desorganizado. 4. Comportamento grosseiramente desorganizado ou catatônico. 5. Sintomas negativos (i.e., expressão emocional diminuída ou avolia).

B. Por período significativo de tempo desde o aparecimento da perturbação, o nível de funcionamento em uma ou mais áreas importantes do funcionamento, como trabalho, relações interpessoais ou autocuidado, está acentuadamente abaixo do nível alcançado antes do início (ou, quando o início se dá na infância ou na adolescência, incapacidade de atingir o nível esperado de funcionamento interpessoal, acadêmico ou profissional).

C. Sinais contínuos de perturbação persistem durante, pelo menos, seis meses. Esse período de seis meses deve incluir no mínimo um mês de sintomas (ou menos, se tratados com sucesso) que precisam satisfazer ao Critério A (i.e., sintomas da fase ativa) e pode incluir períodos de sintomas prodrômicos ou residuais. Durante esses períodos prodrômicos ou residuais, os sinais da perturbação podem ser manifestados apenas por sintomas negativos ou por dois ou mais sintomas listados no Critério A presentes em uma forma atenuada (p. ex., crenças esquisitas, experiências perceptivas incomuns).

D. Transtorno esquizoafetivo e transtorno depressivo ou transtorno bipolar com características psicóticas são descartados porque 1) não ocorreram episódios depressivos maiores ou maníacos concomitantemente com os sintomas da fase ativa, ou 2) se episódios de humor ocorreram durante os sintomas da fase ativa, sua duração total foi breve em relação aos períodos ativo e residual da doença.

E. A perturbação pode ser atribuída aos efeitos fisiológicos de uma substância (p. ex., droga de abuso, medicamento) ou a outra condição médica.

F. Se há história de transtorno do espectro autista ou de um transtorno da comunicação iniciado na infância, o diagnóstico adicional de esquizofrenia é

realizado somente se delírios ou alucinações proeminentes, além dos demais sintomas exigidos de esquizofrenia, estão também presentes por pelo menos um mês (ou menos, se tratados com sucesso).

Após a confirmação diagnóstica de esquizofrenia, com o tratamento já instaurado, é observado que alguns pacientes se mostram refratários aos efeitos dos antipsicóticos sobre o quadro clínico (KANE, *et al.*, 2019). Assim, são estabelecidas alterações na terapêutica, como a utilização de pelo menos 2 classes de antipsicóticos para que se dado a denominação de ER (NUCIFORA, 2019).

Os pacientes que apresentam refratariedade ao tratamento de base apresentam persistência dos sintomas positivos como linguagem e comportamento desorganizado (COELHO, 2019). A ER ainda pode ser classificada em primária, quando não há controle dos sintomas desde o início do tratamento, e secundária, quando a terapêutica é eficaz primariamente, contudo, com a evolução do tempo, não ocorre uma modificação na sintomatologia, ainda que altere de duas a três vezes o tipo de antipsicótico (CORRELL, 2021).

2.2 Tratamento

Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde de 2013, todos os antipsicóticos, com exceção de clozapina, podem ser utilizados no tratamento, sem ordem de preferência e em regime de monoterapia, dos pacientes com diagnóstico de esquizofrenia. Em caso de falha terapêutica, quando o uso de qualquer desses fármacos por pelo menos 6 semanas, na maior dose tolerável pelo paciente, não proporciona melhora de pelo menos 30% na escala de Avaliação Psiquiátrica Breve (British Psychiatric Rating Scale – BPRS), deve-se mudar a classe do antipsicótico com base em avaliação, realizada conjuntamente entre médico e paciente, do risco-benefício da escolha do medicamento substitutivo.

Antes de considerar um paciente resistente a determinada droga, há de se assegurar que a tentativa do tratamento tenha sido adequada. Deve durar entre 4 e 6 semanas com uma dose adequada de um antipsicótico. O monitoramento

pode ser feito por meio da avaliação da concentração plasmática que, caso muito baixa, indica que o paciente não teve adesão de forma correta ou que ele seja um metabolizador rápido do antipsicótico ou que a droga não esteja sendo absorvida de modo apropriado. Sob essas condições, aumentar a dose é uma possibilidade. Entretanto, dosagens mais altas geralmente não estão associadas com melhor resposta, logo, mudar para outro medicamento é preferível a titular uma dose alta (KAPLAN, 2017).

A conduta diante a refratariedade da esquizofrenia é o uso da clorpromazina ou tioridazina e/ou haloperidol. Em caso de diminuição inferior a 30% dos escores da escala BPRS-A (Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica), com a maior dose tolerável pelo paciente dessas duas classes químicas previamente citadas usadas em concomitância, o paciente deverá ser tratado com risperidona. Caso haja falha ou contraindicação ao uso de risperidona, como por alterações de hiperprolactinemia devido a estimulação do receptor D2 presente nas células que produzem a prolactina, recomenda-se o uso da clozapina. Essa, por sua vez, está relacionada ao elevado risco de agranulocitose, cardiopatia e oclusão intestinal, logo, se contraindicada, altera a conduta para a prescrição de quetiapina ou ziprasidona ou olanzapina, dando preferência a medicamentos que não foram utilizados no tratamento inicial (BRASIL, 2013).

Estudos duplos-cegos que compararam a clozapina com outros antipsicóticos indicaram que ela tinha nítidas vantagens sobre os medicamentos convencionais em pacientes que já tinham respondido mal a outros antipsicóticos. Quando comparada a clorpromazina, a clozapina foi mais eficaz na maioria das dimensões de psicopatologia, inclusive nos sintomas positivos e sintomas negativos (KAPLAN, 2017).

Para monitorização dos efeitos adversos, devem ser frequentemente repetidas as medidas antropométricas e de pressão arterial, exames laboratoriais ou dosagem do nível sérico de prolactina, de acordo com a observação relativa de contraindicação de cada um dos medicamentos, considerando seus respectivos riscos-benefícios. No caso da clozapina, fármaco padrão-ouro da ER (SILVA, 2020), recomenda-se a realização de hemograma completo em intervalos semanais e a

cada aumento de dose nas primeiras 18 semanas de tratamento e a intervalos mensais ao longo de todo o tempo de tratamento, a fim de detectar indícios de citopenia e regularizar a conduta mais apropriada ao paciente.

Quando comparados aos pacientes responsivos às medicações convencionais, os pacientes que foram resistentes ao tratamento apontaram anormalidades no sistema dos neurotransmissores glutamato e dopamina e uma diminuição da massa cinzenta cerebral. Dessa forma, a eletroconvulsoterapia associada a antipsicóticos se mostrou uma alternativa para aumentar a eficácia do tratamento em pacientes refratários. Isso ocorre pelo fato de a estimulação elétrica do cérebro promover o aumento da liberação de monoaminas, a estimulação da secreção hipofisária de TSH, ACTH endorfinas e prolactina, o aumento da neurogênese e o efeito anticonvulsivante pós sessão. Entretanto, estudos indicaram que há alguns efeitos adversos nessa opção de tratamento, como a elevação da pressão arterial pós-ECT (16,9%) e convulsões prolongadas (7%). Esse fato, somado ao estigma social da ECT, devido à desinformação e percepções antiquadas sobre como o tratamento é realizado, corrobora para a sua baixa adesão (GROVER *et al*, 2017), mesmo sendo um método de importância reconhecida pela Resolução do Conselho Federal de Medicina nº 2.057/2013 e comprovadamente eficaz por apresentar menores taxas de recidivas e menor permanência hospitalar em comparação aos pacientes que receberam placebo (THARYAN, 2002).

Além disso, os tratamentos psicossociais, como a terapia cognitivo-comportamental e a terapia familiar sistêmica, são ferramentas essenciais na associação entre tratamento farmacológico e não farmacológico (BRASIL, 2013).

3. Metodologia

3.1 Desenho do estudo

O estudo se caracterizou como uma revisão sistemática da literatura que teve como questão norteadora “Quais os critérios diagnóstico da Esquizofrenia Refratária?”. A elaboração da pergunta da pesquisa usou como referência a

estratégia PICO. O estudo apresentou caráter descritivo e exploratório, de abordagem qualitativa e análise dos dados por categorização.

Foram considerados elegíveis estudos originais, quantitativos e qualitativos. Os estudos deveriam possuir os termos e palavras-chaves ou a combinação deles em seus títulos e resumos, e descrever os critérios diagnósticos da Esquizofrenia Refratária. Além disso, deveriam estar disponíveis online; em formato de texto completo, indexados em uma das bases de dados bibliográficas utilizadas, nos idiomas português, espanhol ou inglês e publicados entre os anos de 2013 e 2023. Foram excluídos estudos duplicados, cartas e outras revisões de literatura.

3.2 Fontes de informação e estratégia de busca

As buscas foram realizadas nas bases eletrônicas da U.S. National Library of Medicine and the National Institutes Health (PubMed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scientific Electronic Library On-line (SciELO), utilizando para seleção dos estudos os descritores em idioma inglês, português e espanhol, com base nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), além de seus respectivos descritores em inglês com base no Medical Subject Headings (Mesh terms): “Esquizofrenia refratária”, “Esquizofrenia Resistente ao Tratamento”, “Refratariedade sintomas psicóticos”. Foram utilizados outros termos relevantes para a temática que não estavam presentes nas plataformas mencionadas: ensino remoto em saúde. A busca nas bases de dados aconteceu entre os meses de janeiro e março de 2023.

3.3 Seleção dos estudos e extração dos dados

A seleção dos artigos e extração dos dados foi realizada após leitura do título e resumo, em conformidade com os critérios de inclusão e exclusão. Em seguida, os textos completos foram reunidos para avaliação. Estes foram analisados e os que não se enquadravam dentro dos critérios de elegibilidade pré-estabelecidos foram excluídos.

4. RESULTADOS E DISCURSÃO

Procuramos apresentar os principais pontos relacionados ao preposto acerca do conteúdo. Diante disso, A Esquizofrenia Refratária está intimamente relacionada ao nível de qualidade de vida do paciente. Analisando a Escala Quality of Life Brasileira, é perceptível o grau de acometimento em todos os domínios da escala, principalmente entre os indivíduos que fazem uso da clozapina. É evidenciado, que a negligência e desinformação médica quanto a utilização desse medicamento são fatores relacionados a esse fenômeno.

5. CONCLUSÃO

A esquizofrenia consiste em um transtorno mental que apresenta sintomas positivos (alucinações e delírios) e sintomas negativos (embotamento afetivo e pobreza de discurso). Em razão disso, a esquizofrenia refratária se manifesta quando ocorre uma persistência da sintomatologia, embora haja a aplicação do tratamento. Diante disso, é evidente que o sexo masculino, transtorno de personalidade associado, tentativa pregressa de suicídio e escolaridade estão fortemente relacionados à apresentação desse quadro clínico.

É substancial salientar que o melhor fármaco utilizado no tratamento da esquizofrenia refratária é a clozapina, uma vez que diminui os riscos de recaídas e internações. Entretanto, a manifestação de uma série de efeitos adversos fomenta a não adesão ao tratamento, assim, promovendo um empecilho na terapia contra tal enfermidade. Dessa forma, é notório que a eletroconvulsoterapia correlacionada à prescrição da clozapina configura uma ótima alternativa terapêutica para a esquizofrenia refratária.

Referências Bibliográficas

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION – APA. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: **DSM–5**. Porto Alegre: Artmed, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Saúde mental**. 176 p. : il. (Cadernos de Atenção Básica, n. 34), Brasília, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Esquizofrenia**. Portaria SAS/MS nº 364, de 9 de abril de 2013.

CEZARETTO, Marcella et al. Perfil clínico e sociodemográfico de pacientes com esquizofrenia refratária tratados em um centro terciário. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria** [online]. 2014, v. 63, n. 3 [Acessado 7 Maio 2022] , pp. 185-190. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/0047-20850000000024>>. Epub July-Sept 2014. ISSN 0047-2085. <https://doi.org/10.1590/0047-20850000000024>.

CHARLSON, FJ *et al.* Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016. **Schizophr Bull.** 2018 Oct 17;44(6):1195-1203. doi: 10.1093/schbul/sby058. PMID: 29762765; PMCID: PMC6192504.

CORRELL, CU; HOWES, OD. Treatment-Resistant Schizophrenia: Definition, Predictors, and Therapy Options. **J Clin Psychiatry.** 2021 Sep 7;82(5):MY20096AH1C. doi: 10.4088/JCP.MY20096AH1C. PMID: 34496461.

DE FREITAS, Pedro Henrique Batista *et al.* Esquizofrenia refratária: qualidade de vida e fatores associados. **Acta Paulista de Enfermagem.** 2016, v. 29, n. 1 [Acessado 9 Maio 2022] , pp. 60-68. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/19820194201600009>>.

GROVER, Sandeep *et al.* Effectiveness of electroconvulsive therapy in patients with treatment resistant schizophrenia: a retrospective study. **Psychiatry Research.** 2017, v. 249, p. 349-353. ISSN 0165-1781. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.01.042>.

JOSÉ, Bruno Braga; CRUZ, Marlene Cabral da. Eletroconvulsoterapia como prática psiquiátrica: revisão de literatura. **Arch Health Invest**, 2019. V. 8, n. 10, p. 628-633. <https://doi.org/10.21270/archi.v8i10.3609>

KANE, JM *et al.* Clinical Guidance on the Identification and Management of Treatment-Resistant Schizophrenia. **J Clin Psychiatry.** 2019 Mar

5;80(2):18com12123. doi: 10.4088/JCP.18com12123. PMID: 30840788.

NUCIFORA, FC Jr *et al.* Treatment resistant schizophrenia: Clinical, biological, and therapeutic perspectives. **Neurobiol Dis.** 2019 Nov;131:104257. doi: 10.1016/j.nbd.2018.08.016. Epub 2018 Aug 29. PMID: 30170114; PMCID: PMC6395548.

PEREIRA, Adelaide Duarte Ubaldino, *et al.* Protocolos Clínicos: **Esquizofrenia Refratária (medical guideline in refractory schizophrenia)**. Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais, 2016. DOI – 10.13140/RG.2.1.1314.7281

PINTO, Jeizziani Aparecida Ferreira *et al.* Prevalência de polimorfismos nos genes ANKK1, DRD2, DRD3 e síndrome metabólica na esquizofrenia refratária. **Revista Latino-Americana de Enfermagem** [online]. 2018, v. 26 [Acessado em 7 de maio de 2022]. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1518-8345.2222.2983>>.

REMYINGTON G *et al.* Guidelines for the Pharmacotherapy of Schizophrenia in Adults. **Can J Psychiatry.** 2017 Sep;62(9):604-616. doi: 10.1177/0706743717720448. Epub 2017 Jul 13. PMID: 28703015; PMCID: PMC5593252.

SADOCK, Benjamin J; SADOCK, Virginia A.; RUIZ, Pedro. **Compêndio de psiquiatria: ciência do comportamento e psiquiatria clínica**. 11. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

SILVA, Rai Pedroza *et al.* Tratamento da esquizofrenia refratária em adultos com clozapina. **Revista Multidisciplinar de Educação e Meio Ambiente**, [S. l.], v. 1, n. 2, p. 106, 2020. Disponível em: <https://editoraime.com.br/revistas/index.php/rema/article/view/526>. Acesso em: 5 maio. 2022.

STEPNICKI, Piotr *et al.* Conceitos atuais e tratamentos da esquizofrenia. **Molecules** (Basileia, Suíça) vol. 23,8 2087. 20 de agosto de 2018, doi:10.3390/molecules23082087

STILO, Simona A; MURRAY, Robin M. Fatores não genéticos na esquizofrenia. **Relatórios atuais de psiquiatria** vol. 21,10 100. 14 de setembro de 2019,

[← Post anterior](#)

RevistaFT

A **RevistaFT** é uma **Revista Científica Eletrônica Multidisciplinar Indexada de Alto Impacto e Qualis “B2” em 2023**. Periodicidade mensal e de acesso livre. Leia gratuitamente todos os artigos e publique o seu também [clikando aqui](#).



Contato

Queremos te ouvir.

WhatsApp: 11 98597-3405

e-Mail: contato@revistaft.com.br

ISSN: 1678-0817

CNPJ: 48.728.404/0001-22

Conselho Editorial

Editores Fundadores:

Dr. Oston de Lacerda Mendes.

Dr. João Marcelo Gigliotti.

Editora Científica:

Dra. Hevellyn Andrade Monteiro

Orientadoras:

Dra. Hevellyn Andrade Monteiro

Dra. Chimene Kuhn Nobre

Dra. Edna Cristina

Dra. Tais Santos Rosa

Revisores:

Lista atualizada periodicamente em revistaft.com.br/expediente Venha fazer parte de nosso time de revisores também!

Copyright © Editora Oston Ltda. 1996 - 2023

Rua José Linhares, 134 - Leblon | Rio de Janeiro-RJ | Brasil