

## Abordagem terapêutica da Esquizofrenia e novas evidências: uma revisão integrativa

### Therapeutic approach to Schizophrenia and new evidence: an integrative review

DOI:10.34119/bjhrv6n2-005

Recebimento dos originais: 02/02/2023

Aceitação para publicação: 01/03/2023

#### **Jackeline Ribeiro dos Santos**

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Itpac – Palmas - TO

Endereço: Avenida ACSU SO 70, Avenida NS1, S/N, Conj 02, Lote 03, Plano Diretor Sul, Palmas - TO

E-mail: jakfisio@gmail.com

#### **Isabela Araújo da Silva**

Graduada em Enfermagem pela Faculdade de Imperatriz (FACIMP)

Instituição: Faculdade Itpac – Palmas - TO

Endereço: Avenida ACSU SO 70, Avenida NS1, S/N, Conj 02, Lote 03, Bairro Plano Diretor Sul, Palmas - TO

E-mail: isabelaaraujoaz@yahoo.com.br

#### **Brener Raphael de Carvalho Marques**

Graduando em Medicina

Instituição: Faculdade Itpac – Palmas - TO

Endereço: Avenida ACSU SO 70, Avenida NS1, S/N, Conj 02, Lote 03, Bairro Plano Diretor Sul, Palmas - TO

E-mail: brenner98b@gmail.com

#### **Lílian Raquel Lima Roseno Wanzeler**

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Itpac – Palmas - TO

Endereço: Avenida ACSU SO 70, Avenida NS1, S/N, Conj 02, Lote 03, Bairro Plano Diretor Sul, Palmas - TO

E-mail: lilianraquel.med@gmail.com

#### **Henrique Nascimento Ribas Garcia**

Graduado em Medicina

Instituição: União das Faculdades dos Grandes Lagos (UNILAGO)

Endereço: Rua Dr. Eduardo Nielsen, 960, Jardim Novo Aeroporto, São José do Rio Preto - SP

E-mail: ribashenrique@hotmail.com

#### **Gabriel Lucena Diniz**

Graduado em Medicina

Instituição: Centro Universitário de Adamantina (UNIFAI)

Endereço: Rua Nove de Julho, 730, Adamantina - SP

E-mail: gabriel\_7743@hotmail.com

**Bárbara Manha Utino**

Graduada em Medicina

Instituição: Centro Universitário de Adamantina (UNIFAI)

Endereço: Rua Nove de Julho, 730, Adamantina - SP

E-mail: bautino@outlook.com.br

**Luiza Marcondelli Perone**

Graduada em Medicina

Instituição: Universidade Federal Fluminense

Endereço: Av. Marquês do Paraná, 303, Centro, Niterói - RJ

E-mail: luizaperone@id.uff.br

**Katarina Almeida Dias**

Graduanda em Medicina

Instituição: União Metropolitana de Educação e Cultura (UNIME)

Endereço: Av. Luiz Tarquínio Pontes, 600, Fazenda Pitangueira, Lauro de Freitas - BA

E-mail: kattdias@icloud.com

**Monique Andrade Santos**

Graduanda em Medicina

Instituição: União Metropolitana de Educação e Cultura (UNIME)

Endereço: Av. Luiz Tarquínio Pontes, 600, Fazenda Pitangueira, Lauro de Freitas - BA

E-mail: monique0908@hotmail.com

**Antonio Carlos Barros Nogueira de Sá Junior**

Graduado em Medicina

Instituição: CAPS AD 3 BORACEA

Endereço: R. Anhanguera, 288, Barra Funda, São Paulo - SP

E-mail: acjuris@outlook.com

**Gabriela de Menezes Leite Praça**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS)

Endereço: Rua Líbano, 66, Itapoã, Belo Horizonte - Minas Gerais

E-mail: gabriela.mlp@hotmail.com

**Maria José Caçado Barcelos**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS)

Endereço: Rua Líbano, 66, Itapoã, Belo Horizonte - Minas Gerais

E-mail: marijcb@hotmail.com

**Andrew Pereira da Silva**

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Endereço: Avenida Marielle Franco, S/N, Km 59, Nova, Caruaru - PE

E-mail: andrew.pereira@ufpe.br

## RESUMO

A esquizofrenia é um importante problema de saúde pública atual, sendo uma das doenças mentais graves de relevante incidência na população mundial. O presente estudo de revisão buscou avaliar novas evidências na abordagem terapêutica da esquizofrenia, documentadas por meio de estudos clínicos e randomizados. Trata-se de uma pesquisa de revisão integrativa realizada por meio da base de dados PubMed, que levou em consideração os seguintes critérios de inclusão: ensaios clínicos e testes controlados e randomizados; artigos publicados no último ano; que possuíam texto completo disponível e que abordassem acerca de novas evidências no manejo da esquizofrenia. Ficou constatado que o brexpiprazol auxiliou na melhora dos níveis de funcionamento em atividades socialmente úteis, relações pessoais e sociais, autocuidado e comportamentos perturbadores e agressivos. Ademais, a roluperidona trouxe melhorias em diferentes índices de sintomas negativos e funcionamento social do paciente, sendo bem tolerada e sem efeitos adversos, o que a torna uma importante aliada para o manejo dos sintomas negativos e funcionamento diário do paciente. Outro ponto constatado é a formulação de palmitato de paliperidona de 6 meses, a qual apresentou eficácia comparável com as formulações de 1 e de 3 meses da mesma medicação, com perfis de segurança semelhantes aos demais, fornecendo regimes de doses mais flexíveis para um manejo efetivo de tais pacientes. Por fim, a blonanserina em adolescentes com esquizofrenia apresentou melhoria de forma significativa nos sintomas psiquiátricos, com eficácia e segurança semelhante ao encontrado em adultos, sendo verificados efeitos mínimos sobre mudança de peso e parâmetros metabólicos analisados.

**Palavras-chave:** Esquizofrenia, tratamento, ensaio clínico randomizado, medicina baseada em evidências.

## ABSTRACT

Schizophrenia is an important public health problem today, being one of the serious mental illnesses of relevant incidence in the world population. The present review study sought to evaluate new evidence in the therapeutic approach to schizophrenia, documented through clinical and randomized studies. This is an integrative review research carried out through the PubMed database, which took into account the following inclusion criteria: clinical trials and controlled and randomized trials; articles published in the last year; that had full text available and that addressed new evidence in the management of schizophrenia. Brexpiprazole was found to help improve levels of functioning in socially useful activities, personal and social relationships, self-care, and disruptive and aggressive behavior. Furthermore, roluperidone brought improvements in different indices of negative symptoms and social functioning of the patient, being well tolerated and without adverse effects, which makes it an important ally for the management of negative symptoms and daily functioning of the patient. Another point observed is the 6-month formulation of paliperidone palmitate, which showed comparable efficacy with the 1- and 3-month formulations of the same medication, with similar safety profiles to the others, providing more flexible dose regimens for effective management of such patients. Finally, blonanserin in adolescents with schizophrenia significantly improved psychiatric symptoms, with efficacy and safety similar to that found in adults, with minimal effects on weight change and metabolic parameters analyzed.

**Keywords:** Schizophrenia, treatment, randomized clinical trial, evidence based medicine.

## 1 INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é um importante problema de saúde pública atual, sendo uma das doenças mentais graves de relevante incidência na população mundial. Tal entidade nosológica configura, possivelmente, um conjunto de doenças de variadas etiologias e diferentes apresentações clínicas e respostas às terapêuticas aplicadas. Sabe-se que a esquizofrenia se faz presente em todo o mundo, nas diferentes classes sociais e étnicas, com uma incidência que varia entre 7 a 43 acometidos por cada 100 mil habitantes, principalmente nas zonas urbanas e em classes sociais mais vulneráveis. Destaca-se, ainda, uma maior incidência no sexo masculino (ASHER; FEKADU; HANLON, 2018; KOVÁCS et al., 2018).

É conhecido que as primeiras manifestações clínicas da esquizofrenia surgem ainda na adolescência e no início da vida adulta, com uma maior incidência entre os 15 e os 25 anos entre homens, e manifestando-se de maneira bimodal em mulheres, por volta dos 25 a 30 anos e um segundo pico após os 40 anos de idade. Ademais, apresenta-se com uma elevada taxa de mortalidade por acidentes e doença natural, em que os pacientes morrem entre 15 a 20 anos mais cedo do que o restante da população, e com níveis maiores de patologias como neoplasias, diabetes mellitus e doença cardiovascular (BJORK BRAMBERG et al., 2018; CASTILLEJOS; MARTÍN-PÉREZ; MORENO-KÜSTNER, 2018).

Em relação ao diagnóstico, a história clínica e a observação psicopatológica se faz fundamental, uma vez que, atualmente, não existem exames laboratoriais ou exames de imagem que confirmem o diagnóstico de esquizofrenia. Entretanto, já são encontradas hoje determinadas alterações neuroanatômicas e alguns biomarcadores sinalizadores da doença, por mais que não sejam específicos e apresentando uma confiabilidade controversa (JINDAL; KESHAVAN, 2008; MADAAN; BESTHA; KOLLI, 2010).

Já o tratamento da esquizofrenia é baseado em uma abordagem multidisciplinar que trabalhe com uma visão de forma longitudinal, levando em consideração as diferentes fases da patologia. Nesse sentido, é preciso abordar os diferentes domínios biológico, psicológico, econômico e social do paciente, buscando atuar em melhorias no seu funcionamento cotidiano e na prevenção do declínio cognitivo (CASTLE; BUCKLEY, 2015; TAYLOR; PATON; KERWIN, 2015).

É preciso destacar, ainda, que a terapêutica atual da esquizofrenia possui algumas limitações específicas, sendo citado o fato de que os antipsicóticos são eficazes em apenas metade dos pacientes, os quais se beneficiam de uma vida mais independente. Em segundo plano, destaca-se a efetividade dos antipsicóticos, em especial, na melhora dos sintomas positivos, como as alucinações, porém os sintomas negativos, a exemplo do retraimento social

e do afeto embotado, e cognitivos, como os distúrbios de atenção e aprendizagem, ainda permanecem sem uma terapêutica efetiva. Por fim, destacam-se os graves efeitos colaterais neurológicos e metabólicos dos antipsicóticos, os quais podem desenvolver disfunção sexual ou agranulocitose, por exemplo (CARBON; CORRELL, 2014; DE BERARDIS et al., 2018). Diante disso, o objetivo do presente estudo de revisão é avaliar novas evidências na abordagem terapêutica da esquizofrenia, documentadas por meio de estudos clínicos e randomizados.

## 2 METODOLOGIA

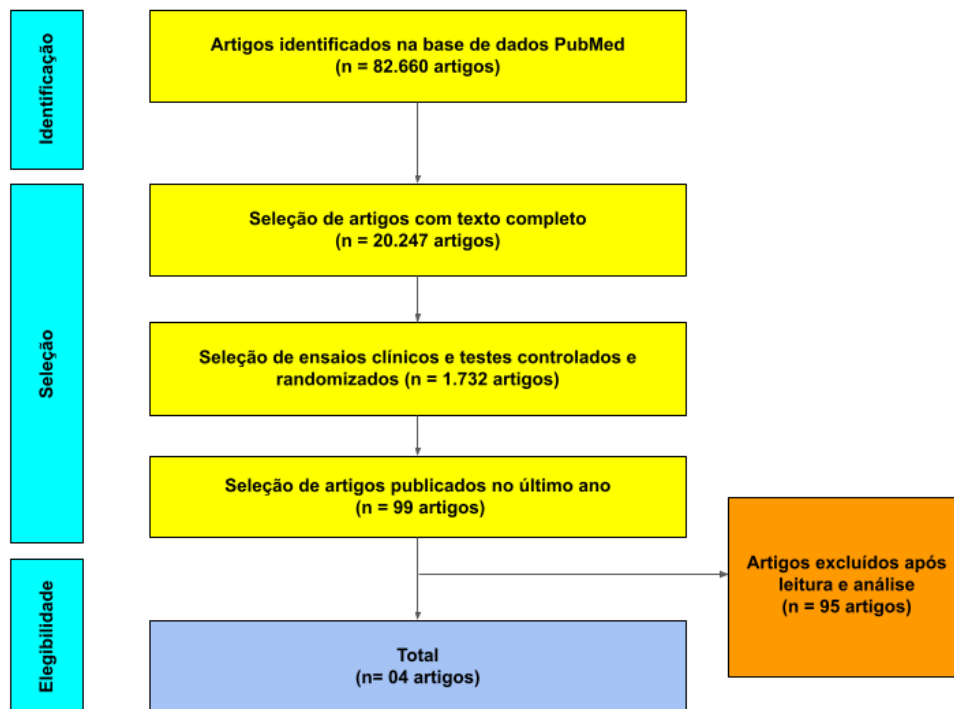
Trata-se de uma pesquisa de revisão integrativa, realizada em janeiro de 2023, por meio de uma busca avançada na base de dados PubMed. Para a seleção dos artigos na referida plataforma, foram utilizados os seguintes descritores a partir do Medical Subject Headings (MeSH): “Treatment” e “Schizophrenia”, e seus respectivos termos traduzidos na língua portuguesa: “Tratamento” e “Esquizofrenia”. Tais descritores foram relacionados através do Operador Booleano “AND”.

Os critérios de inclusão da pesquisa são descritos a seguir: ensaios clínicos e testes controlados e randomizados, em inglês “Clinical Trial” e “Randomized Controlled Trial”, com a possibilidade de uma análise homogênea do estudo; artigos publicados no último ano (2022-2023), com o intuito de se analisar os novos avanços e atualizações publicados nesse período; que possuíssem texto completo disponível, nos idiomas português, inglês ou espanhol e que abordassem acerca de novas evidências no manejo da esquizofrenia. Foram excluídos artigos em duplicidade na base de dados e aqueles que não abordassem a temática analisada.

## 3 RESULTADOS

Com a aplicação dos métodos de busca descritos, foram encontrados 82.660 artigos. Em seguida, foram aplicados os critérios de inclusão, na seguinte ordem: a partir da seleção de artigos com texto completo disponível, foram encontrados 20.247 artigos; ao serem selecionados ensaios clínicos e testes controlados e randomizados, encontraram-se como resultado 1.732 artigos. Por fim, ao buscar-se por artigos publicados no último ano (2022-2023), foram encontrados 99 artigos. A partir de uma avaliação crítica dos títulos e resumos com base nos critérios de exclusão, foram selecionados 04 artigos, conforme esquematizado na figura 1, e que se encontram descritos na tabela 1.

Figura 1: Fluxograma de processo de identificação e seleção de artigos.



Fonte: autoral, com base na metodologia aplicada na pesquisa.

Tabela 1. Artigos selecionados para a revisão integrativa

Autor/Ano	Título	Objetivos	Tipo de Estudo	Método/Amostra	Principais Resultados
CORRELL et al., 2022	<i>Effects of Brexpiprazole on Functioning in Patients With Schizophrenia: Post Hoc Analysis of Short- and Long-Term Studies</i>	Avaliar os efeitos de curto e longo prazo do brexpiprazol no funcionamento do paciente com esquizofrenia.	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	Os pacientes alocados para brexpiprazol oral receberam 2-4 mg/d (curto prazo) ou 1-4 mg/d (longo prazo). A funcionalidade foi medida usando as escalas de Desempenho Pessoal e Social (PSP) e Avaliação Global de Funcionamento (GAF), com resposta definida como um aumento de PSP/GAF de $\geq 10$ pontos e remissão como pontuação de PSP $\geq 71$ ou pontuação de GAF $\geq 61$ .	Embora limitadas, as análises deste grande conjunto de dados demonstram que o tratamento com brexpiprazol está associado a uma melhora clinicamente relevante no funcionamento de pacientes com esquizofrenia, a curto e longo prazo.
DAVIDSON et al., 2022	<i>Efficacy and Safety of Risperidone for the Treatment of Negative Symptoms of Schizophrenia</i>	Avaliar a eficácia e segurança da risperidona no tratamento dos sintomas negativos da esquizofrenia.	Estudo multinacional controlado por placebo, randomizado, duplo-cego.	Risperidona 32 mg/dia, risperidona 64 mg/dia ou placebo foi administrado por 12 semanas a 513 pacientes com esquizofrenia com sintomas negativos moderados a graves. O endpoint primário foi a pontuação do fator de sintoma negativo derivado de PANSS (NSFS) e o endpoint secundário chave foi a pontuação total da escala de desempenho pessoal e social (PSP).	Os resultados deste estudo confirmam o potencial da risperidona como tratamento de sintomas negativos e melhora do funcionamento diário em pacientes com esquizofrenia.
NAJARIAN et al., 2022	<i>A Randomized, Double-Blind, Multicenter, Noninferiority Study Comparing Paliperidone Palmitate 6-Month Versus the 3-Month Long-Acting Injectable in Patients With Schizophrenia</i>	Avaliar a eficácia e a segurança da formulação de palmitato de paliperidona de 6 meses (PP6M) em relação à formulação de palmitato de paliperidona de 3 meses (PP3M) em pacientes com esquizofrenia.	Estudo randomizado, duplo-cego, multicêntrico e de não inferioridade.	Após a triagem, os pacientes entraram em fase de manutenção aberta e receberam 1 ciclo de injeção de palmitato de paliperidona por 1 mês (PP1M; 100 ou 150 mg eq.) ou PP3M (350 ou 525 mg eq.). Pacientes clinicamente estáveis foram randomizados (2:1) para receber PP6M (700 ou 1000 mg eq., injeções glúteas) ou PP3M (350 ou 525 mg eq.) em uma fase DB de 12 meses.	A eficácia de um regime de dosagem semestral de palmitato de paliperidona de 6 meses (PP6M) não foi inferior à de palmitato de paliperidona de 3 meses (PP3M) na prevenção de recaídas em pacientes com esquizofrenia tratados adequadamente com PP1M ou PP3M.
SAITO et al., 2022	<i>Efficacy and Safety of Blonanserin Oral Tablet</i>	Avaliar a eficácia e segurança a curto prazo	Estudo multicêntrico,	O estudo investigou blonanserin em dose fixa (8 ou 16 mg/dia) em pacientes de 12 a 18 anos de idade	A blonanserin alcançou eficácia suficiente em pacientes adolescentes e o

	<i>in Adolescents with Schizophrenia: A 6-Week, Randomized Placebo-Controlled Study</i>	da blonanserina em adolescentes com esquizofrenia.	duplo-cego, randomizado, controlado por placebo.	diagnosticados com esquizofrenia, conforme indicado por um teste positivo e negativo Pontuação total da Escala de Síndrome (PANSS) de 60-120 e uma pontuação de Impressões Clínicas Globais-Gravidade de $\geq 3$ .	perfil de segurança foi semelhante ao dos adultos, o que sugere que a blonanserina pode ser uma opção de tratamento segura para adolescentes com esquizofrenia.
--	---	--	--	---	---

Fonte: autoral, com base nas referências consultadas para a revisão integrativa.



## 4 DISCUSSÃO

Após a leitura e análise dos resultados obtidos a partir dos diferentes estudos clínicos e randomizados, a discussão se fundamenta a partir de diferentes tópicos acerca de novas evidências no manejo da esquizofrenia: Bexiprazol, Roluperidona, Palmitato de paliperidona e Blonanserina. A discussão de tais tópicos é apresentada a seguir:

### 4.1 BEXIPIRAZOL

Atualmente, as diretrizes de tratamento da esquizofrenia buscam atuar na melhoria funcional do paciente em fase aguda da terapêutica e manter ou elevar o funcionamento na fase de manutenção, sendo esses os objetivos essenciais do manejo do paciente. Ademais, a funcionalidade do paciente é um dos principais elementos na recuperação, sendo alcançada por um pequeno número de indivíduos acometidos (CORRELL et al., 2022).

Nesse sentido, o brexpiprazol é uma medicação que atua como agonista parcial de receptores serotoninérgicos 5-HT 1A e dopaminérgicos D2, sendo também antagonista dos receptores serotoninérgicos 5-HT 2A e noradrenalina  $\alpha$ 1B / $\alpha$ 2C. Sabe-se que o brexpiprazol é utilizado de forma segura e eficaz em pacientes com esquizofrenia, a qual é demonstrada em tratamento de manutenção em pacientes estabilizados. Diante disso, um estudo clínico randomizado buscou avaliar os efeitos do brexpiprazol em curto e longo prazo no funcionamento de pacientes adultos com esquizofrenia (CORRELL et al., 2022).

A partir do estudo citado, verificou-se que o brexpiprazol auxiliou na melhora dos níveis de funcionamento em atividades socialmente úteis, relações pessoais e sociais, autocuidado e comportamentos perturbadores e agressivos, demonstrando melhora clínica relevante no funcionamento dos pacientes com esquizofrenia aguda e também apresentando melhora a longo prazo e altas taxas de remissão, sendo um importante aliado para a terapêutica de tais pacientes (CORRELL et al., 2022).

### 4.2 ROLUPERIDONA

Sabe-se que a grande necessidade terapêutica não atendida dos sintomas negativos da esquizofrenia estimulou pesquisadores a buscar novas soluções para tais pacientes. A roluperidona, por exemplo, é um medicamento derivado da amida cíclica, a qual apresenta antagonismo para os receptores serotoninérgicos 5-HT 2A, sigma 2 e  $\alpha$ 1A - adrenérgicos e, em menor grau, para os receptores  $\alpha$ 1B - adrenérgicos. Tal medicação pode auxiliar na efetividade e plasticidade sináptica, o que contribui para melhora das funções de aprendizagem e memória do paciente (DAVIDSON et al., 2022).

Diante disso, um estudo clínico randomizado buscou avaliar a eficácia e segurança da roluperidona no tratamento dos sintomas negativos da esquizofrenia, constatando que a roluperidona trouxe melhorias em diferentes índices de sintomas negativos e funcionamento social do paciente. Além disso, a roluperidona foi bem tolerada, não apresentando efeitos adversos, o que a torna uma importante aliada para o manejo dos sintomas negativos e funcionamento diário de pacientes com esquizofrenia (DAVIDSON et al., 2022).

#### 4.3 PALMITATO DE PALIPERIDONA

O palmitato de paliperidona, antipsicótico atípico utilizado nas formulações de 1 mês ou de 3 meses, possuem boas evidências para a manutenção da terapêutica de pacientes com esquizofrenia, além de atuarem na prevenção de recaídas e risco de hospitalizações. Sabe-se que tal medicação também apresenta eficácia em manter estabilidade funcional e boa tolerabilidade em longo prazo. Nesse sentido, um estudo clínico randomizado buscou avaliar a eficácia e a segurança da formulação de palmitato de paliperidona de 6 meses em comparação com as formulações anteriores descritas (NAJARIAN et al., 2022).

O estudo citado constatou que a formulação de palmitato de paliperidona de 6 meses em pacientes com esquizofrenia apresentou eficácia comparável com as formulações de 1 e de 3 meses. Além disso, os perfis de segurança da medicação foram semelhantes aos demais, fornecendo regimes de doses mais flexíveis para um manejo efetivo de tais pacientes (NAJARIAN et al., 2022).

#### 4.4 BLONANSERINA

A blonanserina é um antipsicótico atípico que se liga de forma seletiva aos receptores cerebrais de dopamina D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> e serotonina 5-HT<sub>2A</sub>, realizando um antagonismo completo. Determinados estudos demonstraram que a blonanserina apresentou resultados de melhora em sintomas negativos e menor grau de reações adversas extrapiramidais quando comparada ao haloperidol, além de apresentar baixo risco de aumento da prolactina sanguínea, ganho de peso e hipotensão ortostática quando comparada à risperidona, porém existe um maior grau de acatisia e excitabilidade em comparação à risperidona. Nesse sentido, a blonanserina se apresentou como uma opção útil para o manejo de pacientes com esquizofrenia (SAITO et al., 2022).

Diante disso, um estudo clínico randomizado buscou avaliar a eficácia e segurança a curto prazo da blonanserina em adolescentes com esquizofrenia, sendo constatado que uma dosagem de 6 semanas de blonanserina oral em adolescentes com esquizofrenia apresentou

melhoria de forma significativa nos sintomas psiquiátricos de tais pacientes, com eficácia e segurança semelhante ao encontrado em adultos. Ademais, foram verificados efeitos mínimos sobre mudança de peso e parâmetros metabólicos dos indivíduos, fazendo da blonanserina uma boa opção para o manejo seguro de adolescentes acometidos (SAITO et al., 2022).

## 5 CONCLUSÃO

A partir do presente estudo, é notória a constante busca por novas evidências que possibilitem a terapêutica efetiva da esquizofrenia, uma vez que os antipsicóticos disponíveis são eficazes em apenas metade dos pacientes, os quais se beneficiam de uma vida mais independente. Ficou constatado que o brexpiprazol auxiliou na melhora dos níveis de funcionamento em atividades socialmente úteis, relações pessoais e sociais, autocuidado e comportamentos perturbadores e agressivos, demonstrando melhora clínica relevante no funcionamento dos pacientes com esquizofrenia aguda. Ademais, a roluperidona trouxe melhorias em diferentes índices de sintomas negativos e funcionamento social do paciente, sendo bem tolerada e sem efeitos adversos, o que a torna uma importante aliada para o manejo dos sintomas negativos e funcionamento diário de pacientes com esquizofrenia.

Outro ponto constatado é a formulação de palmitato de paliperidona de 6 meses, a qual apresentou eficácia comparável com as formulações de 1 e de 3 meses da mesma medicação, com perfis de segurança semelhantes aos demais, fornecendo regimes de doses mais flexíveis para um manejo efetivo de tais pacientes. Por fim, a blonanserina oral em adolescentes com esquizofrenia apresentou melhoria de forma significativa nos sintomas psiquiátricos de tais pacientes, com eficácia e segurança semelhante ao encontrado em adultos, sendo verificados efeitos mínimos sobre mudança de peso e parâmetros metabólicos dos indivíduos, o que faz da blonanserina uma boa opção para o manejo seguro de adolescentes com esquizofrenia.

## REFERÊNCIAS

- ASHER, L.; FEKADU, A.; HANLON, C. Global mental health and schizophrenia. **Current Opinion in Psychiatry**, v. 31, n. 3, p. 193-199, 2018.
- BJORK BRAMBERG, E. et al. Access to primary and specialized somatic health care for persons with severe mental illness: a qualitative study of perceived barriers and facilitators in Swedish health care. **BMC Family Practice**, v. 19, p. 1-11, 2018.
- CARBON, M.; CORRELL, C. U. Thinking and acting beyond the positive: the role of the cognitive and negative symptoms in schizophrenia. **CNS Spectrums**, v. 19, n. 1, p. 35-53, 2014.
- CASTLE, D.; BUCKLEY, P. **Schizophrenia**. 2 ed. Oxford: Oxford University Press, 2015.
- CASTILLEJOS, M. C.; MARTÍN-PÉREZ, C.; MORENO-KÜSTNER, B. A systematic review and meta-analysis of the incidence of psychotic disorders: the distribution of rates and the influence of gender, urbanicity, immigration and socio-economic level. **Psychological Medicine**, v. 48, n. 13, p. 2101-2115, 2018.
- CORRELL, C. et al. Effects of brexpiprazole on functioning in patients with schizophrenia: post hoc analysis of short-and long-term studies. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 83, n. 2, p. 39942, 2022.
- DAVIDSON, M. et al. Efficacy and safety of roluperidone for the treatment of negative symptoms of schizophrenia. **Schizophrenia Bulletin**, v. 48, n. 3, p. 609-619, 2022.
- DE BERARDIS, D. et al. Safety of antipsychotics for the treatment of schizophrenia: a focus on the adverse effects of clozapine. **Therapeutic Advances in Drug Safety**, v. 9, n. 5, p. 237-256, 2018.
- JINDAL, R. D.; KESHAVAN, M. S. Neurobiology of the early course of schizophrenia. **Expert Review of Neurotherapeutics**, v. 8, n. 7, p. 1093-1100, 2008.
- KOVÁCS, G. et al. Direct healthcare cost of schizophrenia – European overview. **European Psychiatry**, v. 48, n. 1, p. 79-92, 2018.
- MADAAN, V.; BESTHA, D.; KOLLI, V. Biological markers in schizophrenia: An update. **Drugs of Today**, v. 46, n. 9, p. 661-669, 2010.
- NAJARIAN, D. et al. A randomized, double-blind, multicenter, noninferiority study comparing paliperidone palmitate 6-month versus the 3-month long-acting injectable in patients with schizophrenia. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 25, n. 3, p. 238-251, 2022.
- SAITO, T. et al. Efficacy and Safety of Blonanserin Oral Tablet in Adolescents with Schizophrenia: A 6-Week, Randomized Placebo-Controlled Study. **Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology**, v. 32, n. 1, p. 12-23, 2022.
- TAYLOR, D.; PATON, C.; KERWIN, R. **The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry**. 12 ed. New Jersey: Wiley-Blackwell, 2015.