

ESQUIZOFRENIA: AVANÇOS EM NEUROIMAGEM E TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS

SCHIZOPHRENIA: ADVANCES IN NEUROIMAGING AND PHARMACOLOGICAL TREATMENTS

ESQUIZOFRENIA: AVANCES EN NEUROIMAGEN Y TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS

Isadora Schafer Goellner¹
Felipe Dias Teles²
Rodrigo Mendes Venâncio da Silva³
Gabriela Wittaczik⁴
Gabriely Andrade Lima⁵
Maria Luiza de Farias Bressan⁶

RESUMO: Este artigo revisou a literatura atual sobre a esquizofrenia, um transtorno mental incapacitante caracterizado por sintomas positivos, negativos e cognitivos. A prevalência do transtorno é de até 1% na população geral, com um aumento para 10% entre parentes de primeiro grau. Os mecanismos patológicos envolvem desequilíbrios na neurotransmissão dopaminérgica e alterações na conectividade neuronal. Os tratamentos atuais, predominantemente antipsicóticos, apresentam eficácia limitada, beneficiando principalmente sintomas positivos, enquanto sintomas negativos e cognitivos frequentemente persistem sem tratamento adequado. Além disso, os antipsicóticos estão associados a efeitos colaterais graves, como distúrbios neurológicos e metabólicos. A revisão abrangeu estudos publicados entre maio e julho de 2024, utilizando bases de dados como SciELO, PubMed e LILACS. A compreensão aprofundada dos circuitos cerebrais afetados pela esquizofrenia sugere a necessidade urgente de novas abordagens terapêuticas que visem tanto os sintomas quanto as causas subjacentes do transtorno, enfatizando a importância de um tratamento e acompanhamento eficaz de pacientes portadores de esquizofrenia para melhoria de qualidade de vida e possibilitar uma maior inserção social.

2015

Palavras-chave: Esquizofrenia. Transtorno Mental. Tratamento Esquizofrenia.

¹Estudante da área de Medicina - Universidade do Sul de Santa Catarina (Campus Pedra Branca).

²Estudante da área de Medicina - Universidade do Sul de Santa Catarina (Campus Pedra Branca)

³Médico - Faculdade Morgana Potrich -

⁴Estudante da área de Medicina - Faculdade Estácio de Sá (IDOMED)

⁵Estudante da área de Medicina - Universidade Tiradentes.

⁶Estudante da área de Medicina - Universidade do Sul de Santa Catarina (Campus Tubarão)

ABSTRACT: This article reviewed the current literature on schizophrenia, a disabling mental disorder characterized by positive, negative and cognitive symptoms. The prevalence of the disorder is up to 1% in the general population, with an increase to 10% among first-degree relatives. Pathological mechanisms involve imbalances in dopaminergic neurotransmission and changes in neuronal connectivity. Current treatments, predominantly antipsychotics, have limited effectiveness, mainly benefiting positive symptoms, while negative and cognitive symptoms often persist without adequate treatment. Furthermore, antipsychotics are associated with serious side effects, such as neurological and metabolic disorders. The review covered studies published between May and July 2024, using databases such as SciELO, PubMed and LILACS. The in-depth understanding of the brain circuits affected by schizophrenia suggests the urgent need for new therapeutic approaches that target both the symptoms and the underlying causes of the disorder, emphasizing the importance of effective treatment and monitoring of patients with schizophrenia to improve quality of life and enable greater social inclusion.

Keywords: Schizophrenia. Mental Disorder. Schizophrenia Treatment.

RESUMEN: Este artículo revisó la literatura actual sobre la esquizofrenia, un trastorno mental incapacitante caracterizado por síntomas positivos, negativos y cognitivos. La prevalencia del trastorno es de hasta el 1% en la población general, con un aumento del 10% entre los familiares de primer grado. Los mecanismos patológicos implican desequilibrios en la neurotransmisión dopaminérgica y cambios en la conectividad neuronal. Los tratamientos actuales, predominantemente antipsicóticos, tienen una eficacia limitada y benefician principalmente a los síntomas positivos, mientras que los síntomas negativos y cognitivos a menudo persisten sin un tratamiento adecuado. Además, los antipsicóticos se asocian con efectos secundarios graves, como trastornos neurológicos y metabólicos. La revisión abarcó estudios publicados entre mayo y julio de 2024, utilizando bases de datos como SciELO, PubMed y LILACS. La comprensión profunda de los circuitos cerebrales afectados por la esquizofrenia sugiere la necesidad urgente de nuevos enfoques terapéuticos que se dirijan tanto a los síntomas como a las causas subyacentes del trastorno, enfatizando la importancia de un tratamiento y seguimiento efectivos de los pacientes con esquizofrenia para mejorar la calidad de vida. y permitir una mayor inclusión social.

2016

Palabras clave: Esquizofrenia. Trastorno mental. Tratamiento de la esquizofrenia.

INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é um distúrbio mental incapacitante com sintomas positivos (como alucinações), negativos (como afeto embotado) e cognitivos. A afeção afeta até 1% da população e seus mecanismos patológicos ainda são incompletos. Os antipsicóticos atuais têm limitações importantes. Eles funcionam apenas em cerca de metade dos pacientes, principalmente no

tratamento dos sintomas positivos; sintomas negativos e cognitivos geralmente não recebem tratamento. Além disso, há uma correlação entre esses medicamentos e graves efeitos colaterais neurológicos, metabólicos e possíveis problemas de saúde, como agranulocitose. Os antipsicóticos interagem com uma variedade de receptores de neurotransmissores. Os receptores de dopamina, serotonina e adrenalina são os alvos moleculares fundamentais de seu efeito terapêutico na esquizofrenia (STĘPNICKI, KONDEJ, & KACZOR, 2018).

Concentra-se como um grave distúrbio mental que afeta os pensamentos, os sentimentos e o comportamento das pessoas, muitas vezes resultando em uma perda de contato com a realidade, como ouvir vozes que não existem. Os sintomas podem ser positivos (como alucinações), negativos (como afeto embotado) ou cognitivos. As causas incluem genes, ambiente e alterações cerebrais. A prevalência do transtorno pode chegar a 10% entre parentes próximos de pessoas com o transtorno. Os medicamentos antipsicóticos e as terapias psicossociais são parte do tratamento, que é vital para diminuir os sintomas e melhorar a qualidade de vida. É fundamental que as pessoas com sintomas de esquizofrenia recebam ajuda o mais rápido possível e recebam apoio constante de amigos e familiares durante todo o processo de tratamento (RASOOL, ZEESHANZAFAR, ALI, & ERUM, 2018).

Considera-se uma síndrome complexa e heterogênea que causa interrupções no desenvolvimento cerebral por causa de genética, circunstâncias ambientais ou ambos. Os sintomas psicóticos são causados principalmente por uma disfunção na neurotransmissão dopaminérgica. No entanto, outros circuitos e áreas do cérebro também são afetados de forma variável. Embora os detalhes precisos desses eventos sejam incertos, anormalidades na conectividade neuronal, especialmente interneurônios, podem ser causadas por distúrbios na função sináptica. Embora os antipsicóticos sejam usados atualmente juntamente com terapia psicológica, apoio social e reabilitação, melhores opções de tratamento são necessárias com urgência. Apesar dos obstáculos persistentes, a compreensão da doença tem melhorado graças aos avanços em genômica, epidemiologia e neurociência (OWEN, SAWA, & MORTENSEN, 2016).

O papel dos fatores de risco ambientais e genéticos no início da vida na alteração das trajetórias do neurodesenvolvimento para predispor uma pessoa ao transtorno e levar ao desenvolvimento de sintomas prodrômicos. O papel do desequilíbrio excitatório-inibitório cortical no desenvolvimento dos sintomas cognitivos e negativos do transtorno constitui para o desenvolvimento da doença. Os estressores psicossociais, os fatores psicológicos e a disfunção

subcortical da dopamina desempenham um papel no desenvolvimento dos sintomas positivos do transtorno (MCCUTCHEON, MARQUES, & HOWES, 2020).

MÉTODOS

A revisão de literatura foi desenvolvida entre os meses de maio, junho e julho de 2024. As bases de dados utilizadas foram Scientific Electronic Library Online (SciELO), Índice Bibliográfico Espanhol em Ciencias de la Salud (IBECS), Science Direct, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), por meio do acervo bibliográfico disponível no PubMed e na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS).

Os descritores indexados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Heading (MeSH) para o levantamento de dados e trabalhos incluem os termos como “Esquizofrenia”, “Transtorno Mental”, “Tratamento Esquizofrenia”, bem como seus respectivos termos em inglês, pareados em seus referentes idiomas, pesquisados pelo esquema de filtragem avançado e com assunto do operador booleano "AND".

Definindo-se os critérios de inclusão, a fim de realizar uma tarefa objetiva para compor a revisão de literatura, foram observados estudos em inglês, português e espanhol, com acesso livre e gratuito, além de artigos pagos. Sobre os critérios de exclusão, menciona-se estudos duplicados, dissertações e teses fora da temática proposta.

Os artigos foram selecionados de acordo com critérios estabelecidos durante o processo de revisão, que foi conduzido por meio de um protocolo organizado com etapas essenciais. Foi realizada uma leitura exploratória inicial para compreender a amplitude da informação disponível e descobrir métodos apropriados. Posteriormente, uma leitura seletiva foi realizada para reconstruir estudos que estavam mais alinhados com os objetivos desta revisão. A partir da leitura, treze artigos foram selecionados para avaliação e produção final deste trabalho. O objetivo é difundir a importância do diagnóstico e tratamento do transtorno da esquizofrenia e permitir melhorias na qualidade de vida dos indivíduos que o sofrem.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Desde o início da vida, fatores genéticos e ambientais influenciam a esquizofrenia, que pode predispor as pessoas a sintomas prodrômicos. Os sintomas cognitivos e negativos, como problemas de atenção, memória e motivação reduzidos, dependem do desequilíbrio entre excitação e parada nos circuitos corticais. Por outro lado, estressores psicossociais e disfunção da

dopamina subcortical estão ligados a sintomas positivos, como alucinações e delírios. Os tratamentos atuais para esquizofrenia se concentram no bloqueio dos receptores de dopamina D₂, que funcionam bem para os sintomas intensos, mas têm muitos efeitos colaterais negativos. Avançando na neurociência, determinamos que certos circuitos cerebrais específicos, como os frontais, temporais e mesostriatais, tornem um papel importante na criação de uma variedade de sintomas. Esses circuitos podem encontrar novos alvos terapêuticos, o que pode melhorar o tratamento de sintomas menos responsivos aos medicamentos existentes, promovendo uma abordagem mais eficaz e adaptada a cada paciente com esquizofrenia (MCCUTCHEON, MARQUES, & HOWES, 2020).

A esquizofrenia causa diversas alterações no cérebro, sua função e química, sendo que muitas causas genéticas podem estar envolvidas. Embora essas alterações não possam ser usadas como diagnósticos, podem ser usadas para ajudar na compreensão das causas da doença, incluindo os genes envolvidos, além de servir como alvos para novos tratamentos. Houveram avanços significativos na compreensão das bases da esquizofrenia, apesar dos obstáculos como a diversidade de sintomas e causas da doença, limitações tecnológicas e modelos animais incompletos. Para produzir novas ideias, são necessários novos modelos que podem ser testados como resultado desta acumulação de conhecimento (KESHAVAN, TANDON, BOUTROS, & NASRALLAH, 2008).

2019

O conhecimento sobre como a esquizofrenia afeta o cérebro foi ampliado por pesquisas que usam métodos de imagem cerebral sofisticados. Métodos de ressonância magnética estrutural (MRI) e funcional (fMRI) têm demonstrado que pacientes com essa condição têm estruturas e funções substanciais significativamente diferentes. Uma variedade de alterações neurobiológicas que caracterizam a esquizofrenia foram identificadas neste estudo. Estudos de ressonância magnética (RNM) demonstraram diminuições significativas no volume total do cérebro e em áreas particulares, como o córtex pré-frontal e o hipocampo, em pacientes com esquizofrenia. A perda de neurônios e os desequilíbrios nos processos de desenvolvimento cerebral podem estar relacionados a essas mudanças (VITA et al., 2019).

A análise de imagens de RNM revelaram alterações na estrutura e densidade da substância cinzenta e branca em pacientes com esquizofrenia. Essas mudanças indicam possíveis desafios na conectividade e na integração das redes neurais, sendo a substância cinzenta composta por neurônios e a branca por axônios e mielina. Estudos de fMRI mostram que pacientes com esquizofrenia apresentam hipotivação em áreas importantes para processamento

emocional, memória e funções cognitivas, como o córtex pré-frontal, o córtex parietal e o hipocampo. Essas descobertas mostram que a função cerebral pode perder o controle e que os processos de processamento de informações podem estar desequilibrados (VITA et al., 2019). Isso inclui uma diminuição no volume total do cérebro, particularmente nos lobos frontal e temporal, variação na espessura cortical e na integridade da substância branca, uma deficiência na conectividade funcional entre diversas áreas do cérebro que impactam as redes neurais relacionadas à cognição, emoção e processamento sensorial e alterações no metabolismo e na ativação de áreas do cérebro durante tarefas cognitivas (LOPEZ-MORIÑIGO et al., 2022).

A função cerebral de indivíduos com esquizofrenia difere da de indivíduos saudáveis, de acordo com revisões anteriores de estudos de neuroimagem. Os gânglios da base, os lobos temporais e o hipocampo são os locais onde são particularmente notáveis essas diferenças. Essas áreas têm menor atividade cerebral em pacientes com esquizofrenia, o que está relacionado a problemas com funções executivas como planejamento e tomada de decisões. Além disso, anormalidades nos gânglios da base estão relacionadas às teorias que sugerem que a esquizofrenia sofre de disfunções dopaminérgicas. Além disso, os déficits de memória e as experiências alucinatórias visuais e auditivas observadas nesses pacientes estão ligados a problemas funcionais nos lobos temporais e no hipocampo (DAVIS et al., 2005).

2020

Os antipsicóticos são a principal classe de medicamentos utilizados no tratamento da esquizofrenia. Eles estão divididos em duas categorias principais: a primeira é composta por medicamentos típicos, como haloperidol, que bloqueia principalmente os receptores de dopamina D₂ e tem efeitos colaterais como rigidez muscular. Já a segunda é composta por medicamentos atípicos, como olanzapina e risperidona, que além de bloquear os receptores de serotonina 5-HT_{2A}, são capazes de oferecer efeitos colaterais mais favoráveis. Mesmo que os antipsicóticos sejam cruciais para o controle dos sintomas psicóticos, muitos pacientes não respondem bem a eles ou sofrem de efeitos colaterais adversos graves. Isso enfatiza a necessidade imediata de novos medicamentos mais eficazes e melhor tolerados, bem como a investigação de métodos terapêuticos adicionais para melhorar o manejo (LOPEZ-MORIÑIGO et al., 2022).

Com exceção da asenapina e da ziprasidona, todos os antipsicóticos aprovados pela FDA e/ou EMA foram mais eficazes do que o placebo em ensaios clínicos randomizados (ECRs), considerando o fato de que além da intervenção medicamentosa, as diretrizes recomendam fortemente intervenções psicológicas. Aripiprazol, lurasidona, molindona, risperidona,

paliperidona e quetiapina foram considerados antipsicóticos seguros e eficazes. No entanto, a clozapina (aprovada pela EMA, mas não pela FDA) só deve ser administrada a pacientes que não respondem ao tratamento. A pesquisa, o status de aprovação de medicamentos e as diretrizes não estavam alinhadas, embora a lurasidona tenha sido aprovada recentemente, mas ainda não foi incluída nas diretrizes. Além disso, foram identificadas várias necessidades de cuidado não satisfatórias e áreas de pesquisa que precisam de mais atenção. Estas incluem aspectos como funcionamento geral do paciente, habilidades cognitivas, taxas de mortalidade, comportamento suicida, qualidade de vida percebida, uso de serviços de saúde e impacto econômico dos tratamentos (LOPEZ-MORINÍGO et al., 2022).

A resistência ao tratamento ocorre com aproximadamente 30% dos pacientes com esquizofrenia que não respondem bem aos medicamentos antipsicóticos comuns. As imagens do cérebro podem ajudar a descobrir o que causa essa resistência e identificar esses pacientes mais rapidamente. Além disso, podemos descobrir como a clozapina afeta o cérebro, o que a torna tão eficaz em pacientes que não respondem ao tratamento. Esses estudos demonstraram que pacientes resistentes ao tratamento geralmente apresentam diferenças estruturais no cérebro, como volume menor de substância cinzenta e perfusão nas áreas frontotemporais e volume maior de substância branca e perfusão nos gânglios da base. Por outro lado, estudos mostraram que a clozapina diminuía o volume do núcleo caudado. As descobertas sugerem que algumas das alterações no cérebro observadas em pacientes com esquizofrenia resistente ao tratamento são semelhantes às observadas em pacientes que respondem ao tratamento; no entanto, existem diferenças notáveis, que podem servir como biomarcadores. No entanto, mais pesquisas são necessárias para confirmar esses resultados e garantir que eles sejam aplicáveis na prática clínica (MOUCHLIANITIS et al., 2016).

Outras alternativas, em casos avançados e sem resposta ao tratamento medicamentoso, podem ser oferecidas, como procedimentos denominados de Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva (EMTr) e Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC). A ETCC usa corrente elétrica de baixa intensidade para modular a atividade neuronal em áreas específicas do cérebro, enquanto a EMTr usa pulsos magnéticos em áreas específicas do cérebro. Os sintomas negativos da esquizofrenia, como diminuição da motivação, falta de expressão emocional, apatia e déficits cognitivos, podem ser tratados com ambas as abordagens, de acordo com estudos. Essas abordagens parecem funcionar ao alterar a atividade neuronal e restaurar a função cerebral por meio do controle da plasticidade neuronal. Assim, a EMTr e a

ETCC estão se tornando alternativas promissoras para o tratamento dos sintomas negativos da esquizofrenia, complementando os tratamentos farmacológicos tradicionais (OSOEGAWA et al., 2018).

A terapia eletroconvulsiva (ECT) é um tratamento eficaz para pacientes com esquizofrenia resistente ao tratamento (TRS). Embora os resultados tenham variado, a ECT modificou o fluxo sanguíneo cerebral em áreas como o córtex frontal, temporal e estriatal. Estudos de espectroscopia também mostraram mudanças na química cerebral, como aumentos na proporção de N-acetil-aspartato/creatinina no tálamo e no córtex pré-frontal. Além disso, foram observadas mudanças estruturais e funcionais significativas no hipocampo, na ínsula e nas redes neurais, incluindo o modo padrão e o sistema tálamo-estriatal. Essas descobertas destacam o fato de que a eletroterapia (ECT) não apenas melhora os sintomas, mas também causa mudanças mensuráveis no cérebro que estão relacionadas à resposta do paciente ao tratamento. Mas para entender completamente os mecanismos neurobiológicos subjacentes à ECT na esquizofrenia, mais pesquisas são necessárias (MOON et al., 2021).

Existem evidências de que procedimentos ablacionais como a tractotomia subcaudada e a capsulotomia anterior são promissores no tratamento de pacientes com esquizofrenia refratária a medicamentos. Mas há preocupações éticas importantes sobre o consentimento informado dos pacientes e os efeitos colaterais neurológicos e cognitivos causados por esses procedimentos (DUTTA et al., 2023).

A esquizofrenia, um transtorno psiquiátrico complexo, requer tratamentos além de medicamentos. A psicoterapia, particularmente a psicoeducação, é uma abordagem psicossocial eficaz que melhora significativamente o desfecho dos pacientes com esse transtorno, sendo imprescindível a abordagem da saúde mental para melhorar sua compreensão do valor das intervenções psicoeducacionais no tratamento de rotina de pacientes com esquizofrenia (ALHADIDI et al., 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A esquizofrenia é um problema multifacetado e altamente debilitante da saúde mental que continua a afetar os indivíduos afetados, suas famílias e a sociedade como um todo. Os antipsicóticos atuais apresentam limitações significativas, principalmente no que diz respeito ao tratamento dos sintomas negativos e cognitivos persistentes. Isso é o caso apesar dos avanços na compreensão dos mecanismos subjacentes e no desenvolvimento de novos tratamentos

farmacológicos. É fundamental buscar novas abordagens para tratar não apenas os sintomas agudos, mas também as facetas mais longas e complicadas da doença. Isso requer um método integrado que combine novos desenvolvimentos na neurociência com métodos psicossociais e de reabilitação, bem como pesquisa colaborativa e novas soluções terapêuticas.

Além disso, o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas que sejam mais eficazes e melhor toleradas pelos pacientes, bem como a melhoria do acesso aos tratamentos existentes, são de extrema importância. Os avanços na neuroimagem e na compreensão dos circuitos cerebrais afetados pela esquizofrenia oferecem perspectivas promissoras para a identificação de biomarcadores, personalização do tratamento e desenvolvimento de métodos mais precisos e individualizados. Ao mesmo tempo, é essencial fortalecer os sistemas de apoio social e educacional para garantir que os pacientes recebam assistência integral durante toda a jornada de tratamento. Uma abordagem abrangente e colaborativa pode levar a um futuro em que as dificuldades associadas à esquizofrenia sejam reduzidas e a qualidade de vida dos pacientes seja significativamente melhorada.

REFERÊNCIAS

- ALHADIDI, M., ABDULLAH, K., YOONG, T., HADID, L., & DANAY, M. (2020). Uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados de intervenções psicoeducacionais para pacientes diagnosticados com esquizofrenia. **International Journal of Social Psychiatry**, 66, 542-552. <https://doi.org/10.1177/0020764020919475>
- DAVIS, C., JESTE, D., & EYLER, L. (2005). Revisão de estudos longitudinais de neuroimagem funcional de tratamentos medicamentosos em pacientes com esquizofrenia. **Schizophrenia Research**, 78, 45-60. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.05.009>
- DUTTA, R., PICTON, B., BROWN, N., YANG, C., LEE, M., SUNG, H., LOPEZ, A., & PAFF, M. (2023). Esquizofrenia e neurocirurgia: revisão sistemática e teorias. **Foco neurocirúrgico**, 54(2), E7. <https://doi.org/10.3171/2022.11.FOCUS22620>
- KESHAVAN, M., TANDON, R., BOUTROS, N., & NASRALLAH, H. (2008). Esquizofrenia, “apenas os fatos”: O que sabemos em 2008 Parte 3: Neurobiologia. **Pesquisa sobre esquizofrenia**, 106, 89-107. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.07.020>
- LOPEZ-MORIÑIGO, J., LEUCHT, S., & ARANGO, C. (2022). Tratamento farmacológico da esquizofrenia de início precoce: uma revisão crítica, orientação clínica baseada em evidências e necessidades não atendidas. **Farmacopsiquiatria**, 55, 233-245. <https://doi.org/10.1055/a-1854-0185>
- MCCUTCHEON, R., MARQUES, T., & HOWES, O. (2020). Esquizofrenia - Uma Visão Geral. **JAMA Psychiatry**, 1-10. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.3360>
- MOON, S., KIM, M., LHO, S., OH, S., KIM, S., & KWON, J. (2021). Revisão sistemática do efeito neural da terapia eletroconvulsiva em pacientes com esquizofrenia: hipocampo e ínsula como regiões-chave de modulação. **Psychiatry Investigation**, 18, 486-499. <https://doi.org/10.30773/pi.2020.0438>

MOUCHLIANITIS, E., MCCUTCHEON, R., & HOWES, O. (2016). Estudos de imagem cerebral de esquizofrenia resistente ao tratamento: uma revisão sistemática. **The Lancet Psychiatry**, 3(5), 451-463. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00540-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00540-4)

OSOEGAWA, C., GOMES, J., GRIGOLON, R., BRIETZKE, E., GADELHA, A., LACERDA, A., DIAS, Á., CORDEIRO, Q., LARANJEIRA, R., JESUS, D., DASKALAKIS, Z., BRUNELIN, J., CORDES, J., & TREVIZOL, A. (2018). Estimulação cerebral não invasiva para sintomas negativos na esquizofrenia: uma revisão sistemática atualizada e meta-análise. **Schizophrenia Research**, 197, 34-44. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.01.010>

OWEN, M., SAWA, A., & MORTENSEN, P. (2016). Schizophrenia. **Lancet (London, England)**, 388, 86-97. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01121-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01121-6)

RASOOL, S., ZEESHANZAFAR, M., ALI, Z., & ERUM, A. (2018). Schizophrenia: An overview. **Clinical Practice**, 15, 847-851. <https://doi.org/10.4172/CLINICAL-PRACTICE.1000417>

STĘPNICKI, P., KONDEJ, M., & KACZOR, A. (2018). Current Concepts and Treatments of Schizophrenia. **Molecules : A Journal of Synthetic Chemistry and Natural Product Chemistry**, 23. <https://doi.org/10.3390/molecules23082087>

VITA, A., MINELLI, A., BARLATI, S., DESTE, G., GIACOPUZZI, E., VALSECCHI, P., TURRINA, C., & GENNARELLI, M. (2019). Esquizofrenia resistente ao tratamento: correlatos genéticos e de neuroimagem. **Fronteiras em Farmacologia**, 10. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00402>