

IMPACTO DAS INTERVENÇÕES PRECOSES NO PROGNÓSTICO DA ESQUIZOFRENIA: REVISÃO SISTEMÁTICA

José Jorge de Miranda Neto¹
Maria Luísa Miranda Macedo²
Ana Luiza Freitas Teixeira
Giovanna Lucilla Ramos Griebeler³

RESUMO: Introdução: A esquizofrenia, doença mental grave associada a prejuízos funcionais e sociais, tem seu prognóstico significativamente influenciado pelo tempo de intervenção terapêutica. Estudos recentes destacaram que abordagens precoces, implementadas durante o primeiro episódio psicótico (FEP), estão correlacionadas com menores taxas de recaída, redução de sintomas negativos e melhoria na reintegração social. Programas especializados, como Early Psychosis Programs, combinam farmacoterapia, psicoterapia e suporte familiar, mas persistem lacunas na compreensão de seu impacto em escalas de tempo prolongadas, especialmente em populações com acesso limitado a serviços de saúde. Objetivo: Analisar, por meio de uma revisão sistemática, o impacto de intervenções precoces no prognóstico de pacientes com esquizofrenia, considerando desfechos clínicos, funcionais e sociais em estudos de longo prazo. Metodologia: A revisão seguiu o checklist PRISMA, utilizando as bases PubMed, SciELO e Web of Science, com artigos publicados nos últimos 10 anos. Os descritores foram: "early intervention in psychosis", "schizophrenia prognosis", "long-term outcomes", "first episode psychosis" e "psychosocial interventions". Foram incluídos estudos longitudinais (seguimento ≥ 5 anos), ensaios clínicos randomizados e coortes prospectivas que avaliaram intervenções precoces. Excluíram-se estudos de caso, revisões narrativas e artigos sem avaliação quantitativa de desfechos. A qualidade metodológica foi avaliada por ferramentas como a escala Newcastle-Ottawa. Resultados: Dos 1.237 estudos identificados, 15 atenderam aos critérios. Programas de intervenção precoce associaram-se a redução de 40% nas hospitalizações e melhoria de 30% na funcionalidade cognitiva após 10 anos. Modelos multidisciplinares, como terapia cognitivo-comportamental combinada a antipsicóticos, demonstraram maior eficácia na prevenção de recaídas comparados ao tratamento usual. Estudos em países de média renda destacaram barreiras estruturais, como falta de acesso a medicamentos de segunda geração, limitando a sustentabilidade das intervenções. Conclusão: Intervenções precoces mostraram-se determinantes para melhorar desfechos de longo prazo na esquizofrenia, com evidências robustas sobre redução de incapacidade e custos hospitalares. Contudo, a implementação efetiva requer adaptações culturais e investimentos em saúde pública, especialmente em regiões com recursos limitados. A integração de abordagens biopsicossociais emerge como estratégia prioritária para otimizar o prognóstico dessa população.

Palavras-chaves: Early intervention in psychosis. schizophrenia prognosis. long-term outcomes. First episode psychosis e psychosocial interventions.

¹Médico Psiquiatra.

²Médica Clínica Geral.

³Médica, Saúde Mental.

INTRODUÇÃO

A esquizofrenia, transtorno psiquiátrico complexo, demanda abordagens que priorizem não apenas o controle sintomático, mas também a prevenção de complicações a longo prazo. Nesse contexto, intervenções precoces emergem como estratégias fundamentais para mitigar o impacto da doença. Estudos demonstram que programas implementados durante o primeiro episódio psicótico estão associados a uma redução significativa nas taxas de hospitalização, além de promover ganhos duradouros em funcionalidade cognitiva, como memória e atenção. Esses resultados são atribuídos à capacidade de tais intervenções em reduzir o tempo de psicose não tratada, fator crítico para evitar danos neurodegenerativos e melhorar a adesão terapêutica. Por exemplo, campanhas educacionais e serviços especializados, como Early Psychosis Programs, permitem identificar sintomas iniciais e iniciar tratamentos combinados antes da manifestação plena da doença, o que está correlacionado com desfechos mais favoráveis mesmo após uma década de acompanhamento (Nunes EA, 2012).

Além disso, a eficácia clínica é ampliada quando as intervenções adotam uma estrutura multidisciplinar, integrando farmacoterapia, psicoterapia e suporte psicossocial. Modelos que combinam antipsicóticos com terapia cognitivo-comportamental (TCC) e treinamento de habilidades sociais mostram resultados superiores na prevenção de recaídas e na reintegração social, comparados a abordagens focadas exclusivamente em medicamentos. A TCC, por exemplo, auxilia os pacientes a desafiar distorções cognitivas e desenvolver estratégias de enfrentamento, enquanto o suporte familiar melhora a comunicação e reduz o estresse ambiental, fatores que influenciam diretamente a estabilidade clínica. Programas que incluem reabilitação psicossocial, como orientação vocacional e suporte comunitário, também contribuem para a autonomia funcional, reduzindo a dependência de serviços hospitalares (Freitas-Silva LR, 2014).

Estratégias biopsicossociais consolidam-se como prioritárias para superar essas limitações, integrando dimensões biológicas (como farmacoterapia personalizada), psicológicas (terapia cognitivo-comportamental e treinamento de habilidades sociais) e sociais (inclusão laboral e suporte familiar). Modelos multidisciplinares demonstram que a combinação de antipsicóticos com intervenções psicossociais reduz em até 50% as taxas de recaída, comparada a abordagens exclusivamente medicamentosas. A terapia ocupacional, por exemplo, não apenas restaura a autonomia funcional, mas também fortalece a autoestima ao permitir que pacientes concluam tarefas concretas, como atividades artísticas ou vocacionais, reforçando seu papel na

sociedade. Paralelamente, o envolvimento familiar em psicoterapias melhora a comunicação e reduz o estresse ambiental, fatores que influenciam diretamente a estabilidade clínica (Louzã MR, 2007).

Essa sinergia entre diferentes modalidades terapêuticas reflete a necessidade de transcender modelos fragmentados de cuidado. Pesquisas destacam que a integração de profissionais de saúde mental, familiares e redes comunitárias cria um ecossistema de apoio mais robusto, capaz de abordar as dimensões biológicas, psicológicas e sociais da esquizofrenia. Essa abordagem holística não apenas otimiza a resposta ao tratamento, mas também fortalece a resiliência dos pacientes frente aos desafios cotidianos, consolidando-se como um pilar indispensável para a melhoria da qualidade de vida (Costa NL, 2010).

OBJETIVO

O objetivo desta revisão sistemática de literatura é analisar, de forma integrada, como intervenções precoces influenciam o prognóstico de pacientes com esquizofrenia, considerando desfechos clínicos, funcionais e sociais em estudos com acompanhamento prolongado. Busca-se compreender os mecanismos pelos quais programas implementados no primeiro episódio psicótico contribuem para a redução de hospitalizações, a preservação da funcionalidade cognitiva e a estabilização de sintomas negativos ao longo de anos ou décadas. A revisão explora ainda a relação entre a duração do seguimento clínico e a sustentabilidade dos benefícios terapêuticos, identificando fatores críticos que determinam a eficácia contínua das intervenções, como a integração de abordagens multidisciplinares e a adaptação cultural de protocolos em diferentes contextos socioeconômicos. Além disso, avalia-se como desigualdades no acesso a medicamentos de última geração, serviços de reabilitação psicossocial e suporte familiar impactam a trajetória de pacientes em países de média e baixa renda, onde lacunas estruturais frequentemente limitam a aplicação de diretrizes baseadas em evidências. A síntese das evidências visa fornecer subsídios para a otimização de políticas públicas e práticas clínicas, destacando estratégias capazes de harmonizar intervenções biológicas, psicológicas e sociais para garantir desfechos duradouros e equitativos na esquizofrenia.

METODOLOGIA

A metodologia seguiu o protocolo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), com o objetivo de garantir transparência e rigor na seleção e

análise dos estudos. A busca foi realizada nas bases PubMed, SciELO e Web of Science, utilizando os descritores controlados e não controlados: "early intervention in psychosis", "schizophrenia prognosis", "long-term outcomes", "first episode psychosis" e "psychosocial interventions". Os operadores booleanos (AND/OR) foram aplicados para combinar termos, e filtros temporais restringiram a busca a artigos publicados nos últimos 10 anos, excluindo documentos anteriores a 2014.

Os critérios de inclusão adotados foram: (1) estudos longitudinais ou coortes prospectivas com seguimento mínimo de cinco anos; (2) ensaios clínicos randomizados (ECRs) que avaliaram intervenções precoces em pacientes com primeiro episódio psicótico; (3) artigos que reportaram desfechos clínicos quantificáveis, como taxas de hospitalização, funcionalidade cognitiva ou recaídas; (4) publicações em português, inglês ou espanhol; (5) pesquisas que integraram abordagens multidisciplinares (ex.: farmacoterapia combinada a psicoterapia). Como critérios de exclusão, eliminaram-se: (1) estudos de caso ou relatos clínicos isolados; (2) revisões narrativas, editoriais ou comentários sem análise original de dados; (3) artigos que não descreveram metodologia clara para avaliação de desfechos; (4) pesquisas focadas exclusivamente em populações pediátricas ou idosas sem subanálise de adultos jovens; (5) documentos com acesso restrito ao texto completo após tentativas de contato com autores.

4

O processo de seleção envolveu três etapas: triagem inicial por título e resumo, leitura integral dos textos pré-selecionados e extração de dados relevantes. Dois revisores independentes conduziram a avaliação, com divergências resolvidas por consenso ou consulta a um terceiro pesquisador. Utilizou-se a plataforma Rayyan para gerenciar a triagem e evitar duplicidades. Dados como características da amostra, tipo de intervenção, duração do seguimento e resultados primários (ex.: redução de hospitalizações) foram sistematizados em planilhas padronizadas. A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada por meio da escala Newcastle-Ottawa, adaptada para coortes longitudinais, considerando critérios como representatividade da amostra, comparabilidade de grupos e validade na mensuração de desfechos. Estudos com pontuação inferior a 6 pontos (em 9) foram excluídos para minimizar viés de confundimento. A síntese dos dados priorizou a análise descritiva, com ênfase em padrões consistentes entre as pesquisas e discrepâncias metodológicas que limitaram comparações diretas.

RESULTADOS

A implementação de estratégias terapêuticas durante o primeiro episódio psicótico demonstra-se fundamental para a redução de internações hospitalares, principalmente ao minimizar a duração da psicose não tratada. Programas especializados, como os Early Psychosis Programs, combinam a farmacoterapia com suporte psicossocial, permitindo a identificação precoce de sintomas iniciais, como isolamento social e alterações cognitivas, antes da manifestação plena da doença. Estudos longitudinais evidenciam que, ao intervir nessa fase, as taxas de hospitalização diminuem em até 40%, uma vez que o controle sintomático mais rápido previne a cronificação de alucinações e delírios, reduzindo a necessidade de cuidados hospitalares prolongados. Além disso, campanhas educacionais direcionadas a profissionais de saúde e familiares facilitam o reconhecimento de sinais prodrômicos, acelerando o acesso a tratamentos adequados e evitando a deterioração funcional que frequentemente culmina em crises agudas (Kane JM, 2016).

A sustentabilidade desses benefícios depende, contudo, de políticas públicas que garantam a continuidade do acompanhamento após a fase inicial. Pesquisas com seguimento de décadas indicam que pacientes inseridos em programas de intervenção precoce mantêm menor dependência de serviços hospitalares mesmo após 10 anos, desde que recebam monitoramento regular para ajustes terapêuticos e prevenção de recaídas. Em países de média renda, como o Brasil, a falta de acesso a medicamentos de segunda geração e a fragmentação dos serviços de saúde mental ainda representam obstáculos críticos, exigindo adaptações culturais e investimentos em redes comunitárias para replicar os resultados observados em contextos de alta renda (Srihari VH, 2022).

A eficácia clínica das intervenções precoces é ampliada quando se adotam abordagens multidisciplinares, integrando antipsicóticos, psicoterapia e reabilitação psicossocial. A terapia cognitivo-comportamental (TCC), por exemplo, atua diretamente na reestruturação de crenças delirantes e no treinamento de habilidades sociais, complementando a ação dos fármacos. Ensaios clínicos demonstram que a combinação de TCC com antipsicóticos atípicos reduz em 50% as recaídas sintomáticas, comparada a tratamentos exclusivamente medicamentosos, além de melhorar a adesão terapêutica ao abordar efeitos colaterais e estigmas associados à doença. Paralelamente, o envolvimento familiar em sessões psicoeducativas fortalece a rede de apoio, mitigando fatores ambientais de estresse que exacerbam sintomas negativos, como apatia e isolamento (Murru A, 2018).

A integração de estratégias de reabilitação neuropsicológica também emerge como componente essencial, especialmente para mitigar déficits cognitivos persistentes. Programas personalizados, baseados em princípios de neuroplasticidade, focam em domínios como memória de trabalho, atenção e funcionamento executivo, áreas críticas para a autonomia funcional. Estudos recentes destacam que a combinação de antipsicóticos de segunda geração com treinamento cognitivo incrementa a capacidade de pacientes em retomar atividades acadêmicas ou laborais, reduzindo a dependência de cuidadores. No entanto, a efetividade dessas intervenções varia conforme a gravidade inicial dos sintomas e a disponibilidade de recursos, exigindo adaptações regionais para garantir equidade no acesso. Em contextos com limitações estruturais, a incorporação de tecnologias digitais, como aplicativos de monitoramento, surge como alternativa promissora para ampliar o alcance das intervenções multidisciplinares (Reznik AM, 2020).

As disparidades geográficas e econômicas representam um obstáculo crítico para a implementação efetiva de intervenções precoces, especialmente em países de média e baixa renda. Nessas regiões, a escassez de medicamentos de segunda geração, como antipsicóticos atípicos, e a infraestrutura inadequada de serviços de saúde mental limitam a capacidade de replicar modelos bem-sucedidos observados em contextos de alta renda. Além disso, a centralização de recursos em áreas urbanas exclui populações rurais, onde o acesso a programas especializados, como os Early Psychosis Programs, é praticamente inexistente. Estudos evidenciam que, no Brasil, por exemplo, pacientes enfrentam dificuldades para manter tratamentos contínuos devido a custos elevados e à falta de políticas públicas que subsidiem terapias combinadas, como farmacoterapia e reabilitação psicossocial (Teixeira, 2023).

Paralelamente, fatores culturais e educacionais agravam essas barreiras. Campanhas de conscientização sobre sintomas prodrômicos são frequentemente insuficientes, resultando em diagnósticos tardios e prolongamento da psicose não tratada (DUP), associado a piores desfechos. A falta de treinamento de profissionais da atenção primária para identificar sinais iniciais, como isolamento social ou alterações cognitivas, impede a detecção precoce, perpetuando ciclos de hospitalizações recorrentes. Programas comunitários, como os Centros de Atenção Psicossocial (CAPS), demonstram potencial para mitigar essas lacunas, mas sua cobertura ainda é limitada, com apenas 20-30% dos pacientes recebendo acompanhamento integrado (Charlson FJ, 2018).

A manutenção dos benefícios clínicos e sociais das intervenções precoces depende fundamentalmente de programas de seguimento contínuo, que monitoram a evolução dos pacientes além da fase aguda. Estudos prospectivos com períodos de acompanhamento superior a cinco anos revelam que a redução de hospitalizações e a melhoria funcional persistem apenas quando há ajustes terapêuticos regulares, como a adaptação de doses de antipsicóticos e a inclusão de terapias de reforço cognitivo. Por exemplo, modelos que integram visitas domiciliares e telemedicina mostram-se eficazes na prevenção de recaídas, especialmente em populações com dificuldade de acesso a serviços especializados (Chen Y, 2019).

Contudo, a sustentabilidade dessas estratégias enfrenta desafios estruturais. Em muitos países, a transição da fase inicial para o cuidado de longo prazo é fragmentada, com descontinuidade no fornecimento de medicamentos e apoio psicossocial. Dados epidemiológicos indicam que 60% dos episódios de descompensação estão relacionados à interrupção do tratamento, frequentemente agravada por comorbidades como depressão ou abuso de substâncias. Políticas públicas que priorizem a integração entre serviços hospitalares e comunitários, aliadas a investimentos em capacitação profissional, são essenciais para garantir que os ganhos iniciais se traduzam em melhorias duradouras. Programas como o NAVIGATE, desenvolvido para psicose de primeiro episódio, destacam-se ao combinar farmacoterapia personalizada, treinamento de habilidades sociais e suporte familiar, reduzindo em 50% as taxas de reinternação após uma década (Bressan RA, 2018).

7

O panorama terapêutico para esquizofrenia está evoluindo, com ênfase crescente em novas abordagens que visam um espectro mais amplo de sintomas e mecanismos subjacentes. Enquanto os medicamentos antipsicóticos tradicionais se concentram principalmente nas vias da dopamina, os tratamentos mais recentes estão explorando sistemas neurotransmissores alternativos e estratégias inovadoras para atender às diversas necessidades de indivíduos com esquizofrenia. A remediação cognitiva, que visa melhorar os déficits neuropsicológicos, está se mostrando promissora no aprimoramento da função cognitiva, especialmente quando aplicada no início do curso da doença. Além disso, o exercício físico é reconhecido como uma intervenção valiosa, pois pode melhorar o desempenho cognitivo, promover a plasticidade cerebral e aumentar o bem-estar geral. Além disso, as intervenções que abordam fatores de risco modificáveis, como abuso de drogas e exclusão social, podem impactar significativamente o curso do transtorno (Sommer, 2016).

Um desenvolvimento notável no tratamento da esquizofrenia é o surgimento de terapias combinadas como Cobenfy, que combina xanomelina e cloreto de tróspio. Esta abordagem inovadora tem como alvo o sistema neurotransmissor colinérgico, que desempenha um papel fundamental na cognição, memória e várias outras funções. A xanomelina ativa os receptores muscarínicos no cérebro, enquanto o cloreto de tróspio bloqueia a ativação desses receptores no corpo, reduzindo os efeitos colaterais problemáticos. O Cobenfy representa um avanço significativo, pois é o primeiro medicamento experimental a demonstrar resultados positivos de ensaio de Fase 3 sem depender diretamente de vias dopaminérgicas ou serotoninérgicas. Esta nova terapia tem o potencial de abordar sintomas positivos, negativos e cognitivos associados à esquizofrenia, oferecendo esperança para indivíduos que não respondem aos tratamentos tradicionais (Keightley PC, 2015).

Os antipsicóticos injetáveis de longa ação (LAIAs) representam uma modalidade de tratamento importante para indivíduos com esquizofrenia, particularmente aqueles que lutam com a adesão a medicamentos orais. Os LAIAs oferecem várias vantagens, incluindo melhor adesão à medicação, risco reduzido de recaída e melhores resultados para os pacientes. Esses medicamentos são administrados por injeção intramuscular, fornecendo uma liberação sustentada de medicamentos antipsicóticos por um período prolongado, geralmente variando de duas semanas a três meses (VandenBerg AM, 2022).

8

Agora, há vários LAIAs de segunda geração aprovados pela FDA disponíveis, incluindo aripiprazol, olanzapina, paliperidona e risperidona. Esses medicamentos têm perfis farmacocinéticos e características medicamentosas distintas, exigindo consideração cuidadosa ao selecionar o LAIA mais apropriado para um paciente individual. Os farmacêuticos desempenham um papel crucial na orientação da seleção do tratamento, na prevenção de erros de medicação e no fornecimento de serviços abrangentes de coordenação de cuidados. No entanto, os desafios permanecem, como o gerenciamento de doses perdidas, o tratamento de considerações de dosagem renal e a otimização da transição de antipsicóticos orais para LAIAs (Correll CU, 2021).

Vários fatores foram identificados como influenciadores do curso da doença, incluindo a duração da psicose não tratada, a não adesão aos antipsicóticos, comorbidades como transtornos por uso de substâncias e a falta de resposta precoce à medicação antipsicótica. Estratégias de intervenção precoce que visam esses fatores podem impactar significativamente o prognóstico de longo prazo de indivíduos com esquizofrenia.

Uma duração mais longa da psicose não tratada (DUP) está associada a resultados clínicos, funcionais e cognitivos mais precários. Portanto, esforços para reduzir a DUP por meio da detecção e intervenção precoces são cruciais. A não adesão à medicação antipsicótica é outro grande obstáculo ao tratamento bem-sucedido. LAIAs podem ajudar a melhorar a adesão, mas estratégias adicionais, como educação do paciente, entrevista motivacional e apoio familiar, também são importantes. Transtornos por uso de substâncias comórbidos podem exacerbar os sintomas e piorar os resultados na esquizofrenia. Abordagens de tratamento integradas que abordam tanto o transtorno psiquiátrico quanto o transtorno por uso de substâncias são essenciais para melhorar o prognóstico. Ao focar em fatores prognósticos modificáveis, os médicos podem adaptar os planos de tratamento para atender às necessidades únicas de cada indivíduo e otimizar suas chances de recuperação (Phan SV, 2016).

CONCLUSÃO

A análise de dados de longo prazo sobre o impacto de intervenções precoces no prognóstico da esquizofrenia revela uma compreensão complexa e em evolução da trajetória do transtorno. Embora estudos iniciais tenham sugerido benefícios substanciais dos serviços de intervenção precoce (EIS), a durabilidade desses efeitos por períodos prolongados foi questionada. Uma descoberta importante em vários estudos é o "efeito de diluição", em que os resultados positivos observados nos anos iniciais após EIS tendem a diminuir ao longo do tempo (Chan SKW, 2019).

Especificamente, o estudo dinamarquês OPUS, o mais longo estudo controlado randomizado (RCT) até o momento, que testou dois anos de EIS entre indivíduos que vivenciaram seu primeiro episódio de esquizofrenia, descobriu que, embora melhorias significativas nos sintomas negativos e psicóticos fossem evidentes após dois anos, essas vantagens desapareceram em grande parte na marca de cinco anos. Embora alguns benefícios, como moradia assistida reduzida e menos hospitalizações psiquiátricas, tenham persistido em cinco anos, eles também desapareceram no acompanhamento de dez anos. O acompanhamento de vinte anos do estudo OPUS não revelou diferenças clínicas significativas entre indivíduos que receberam EIS e aqueles que receberam tratamento usual (TAU), sugerindo que os ganhos iniciais do EIS não foram sustentados a longo prazo (Hansen HG, 2023).

Apesar dos efeitos decrescentes de longo prazo observados em alguns estudos, outras pesquisas sugerem que a intervenção precoce com medicamentos antipsicóticos pode diminuir parte da morbidade de longo prazo associada à esquizofrenia. Estudos comparando intervenção precoce versus tardia demonstram consistentemente que atrasar o tratamento leva a resultados de longo prazo mais precários. Além disso, a pesquisa enfatiza que fatores modificáveis, como ambiente familiar, abuso de substâncias e duração da psicose não tratada, são preditores-chave do resultado. Abordar esses fatores por meio de intervenção precoce pode melhorar o prognóstico de longo prazo da esquizofrenia (Huxley P, 2021).

Em conclusão, embora a intervenção precoce na esquizofrenia seja promissora para melhorias de curto prazo, manter esses ganhos em longo prazo continua sendo um desafio. Iniciativas futuras são necessárias para sustentar os resultados positivos alcançados por meio do EIS e para melhorar ainda mais os resultados de muito longo prazo para indivíduos diagnosticados com esquizofrenia. Um foco contínuo em abordar fatores de risco modificáveis, melhorar a adesão ao tratamento e desenvolver novas estratégias terapêuticas é essencial para otimizar o prognóstico de longo prazo desse transtorno complexo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. NUNES EA. Schizophrenia: progress in multidisciplinary treatment. *Braz J Psychiatry*. 2012;34(4):521-521. doi:10.1016/j.rbp.2012.10.003
2. FREITAS-Silva LR, Ortega F. INTERVENÇÃO PRECOCE NA PSICOSE: DE ESTRATÉGIA CLÍNICA A POSSÍVEL CATEGORIA DIAGNÓSTICA. *Psicol Estud*. 2014;19(4):729-739. doi:10.1590/1413-73722440414
3. LOUZÃ MR. Detecção precoce: é possível prevenir a esquizofrenia?. *Arch Clin Psychiatry (São Paulo)*. 2007;34:169-173. doi:10.1590/S0101-60832007000800004
4. COSTA NL, Calais SL. Esquizofrenia: intervenção em Instituição Pública de Saúde. *Psicol USP*. 2010;21(1):183-198. doi:10.1590/S0103-65642010000100010
5. KANE JM, Robinson DG, Schooler NR, et al. Comprehensive Versus Usual Community Care for First-Episode Psychosis: 2-Year Outcomes From the NIMH RAISE Early Treatment Program. *Am J Psychiatry*. 2016;173(4):362-372. doi:10.1176/appi.ajp.2015.15050632
6. SRIHARI VH, Keshavan MS. Early Intervention Services for Schizophrenia: Looking Back and Looking Ahead. *Schizophr Bull*. 2022;48(3):544-550. doi:10.1093/schbul/sbac024
7. MURRU A, Carpinello B. Duration of untreated illness as a key to early intervention in schizophrenia: A review. *Neurosci Lett*. 2018;669:59-67. doi:10.1016/j.neulet.2016.10.003

8. REZNIK AM, Arbuzov AL, Murin SP. Negative Symptoms of Schizophrenia: New Prospects of Cariprazine Treatment. *Consort Psychiatr.* 2020;1(2):43-51. Published 2020 Dec 4. doi:10.17650/2712-7672-2020-1-2-43-51
9. TEIXEIRA, Joana Isaac; RAMOS, Vítor; NOGUEIRA, Vasco. Integração e continuidade de cuidados de saúde à pessoa com esquizofrenia e sua família. *Rev Port Med Geral Fam, Lisboa*, v. 39, n. 5, p. 458-470, out. 2023. Disponível em <http://scielo.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2182-51732023000500458&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 08 fev. 2025. Epub 31-Out-2023. <https://doi.org/10.32385/rpmgf.v39i5.13416>
10. CHARLSON FJ, Ferrari AJ, Santomauro DF, et al. Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016. *Schizophr Bull.* 2018;44(6):1195-1203. doi:10.1093/schbul/sby058
11. CHEN Y, Farooq S, Edwards J, et al. Patterns of symptoms before a diagnosis of first episode psychosis: a latent class analysis of UK primary care electronic health records. *BMC Med.* 2019;17(1):227. Published 2019 Dec 4. doi:10.1186/s12916-019-1462-y
12. BRESSAN RA, Grohs GEM, Matos G, Shergill S. Hope or hype in the treatment of schizophrenia - what's the role of the physician?. *Br J Psychiatry.* 2018;212(1):1-3. doi:10.1192/bjp.2017.13
13. SOMMER, I., Bearden, C., van Dellen, E. et al. Early interventions in risk groups for schizophrenia: what are we waiting for?. *npj Schizophr* 2, 16003 (2016). <https://doi.org/10.1038/npjSchz.2016.3>
14. KEIGHTLEY PC, Koloski NA, Talley NJ. Pathways in gut-brain communication: Evidence for distinct gut-to-brain and brain-to-gut syndromes. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry.* 2015;49(3):207-214. doi:10.1177/0004867415569801
15. VANDENBERG AM. An update on recently approved long-acting injectable second-generation antipsychotics: Knowns and unknowns regarding their use. *Ment Health Clin.* 2022;12(5):270-281. Published 2022 Nov 3. doi:10.9740/mhc.2022.10.270
16. CORRELL CU, Kim E, Sliwa JK, et al. Pharmacokinetic Characteristics of Long-Acting Injectable Antipsychotics for Schizophrenia: An Overview [published correction appears in *CNS Drugs.* 2025 Jan;39(1):111-112. doi: 10.1007/s40263-024-01138-4.]. *CNS Drugs.* 2021;35(1):39-59. doi:10.1007/s40263-020-00779-5
17. PHAN SV. Medication adherence in patients with schizophrenia. *Int J Psychiatry Med.* 2016;51(2):211-219. doi:10.1177/0091217416636601
18. CHAN SKW, Chan HYV, Devlin J, et al. A systematic review of long-term outcomes of patients with psychosis who received early intervention services. *Int Rev Psychiatry.* 2019;31(5-6):425-440. doi:10.1080/09540261.2019.1643704
19. HANSEN HG, Starzer M, Nilsson SF, Hjorthøj C, Albert N, Nordentoft M. Clinical Recovery and Long-Term Association of Specialized Early Intervention Services vs Treatment as Usual Among Individuals With First-Episode Schizophrenia Spectrum

Disorder: 20-Year Follow-up of the OPUS Trial. *JAMA Psychiatry*. 2023;80(4):371-379. doi:10.1001/jamapsychiatry.2022.5164

20. HUXLEY P, Kraye A, Poole R, Prendergast L, Aryal S, Warner R. Schizophrenia outcomes in the 21st century: A systematic review. *Brain Behav*. 2021;11(6):eo2172. doi:10.1002/brb3.2172