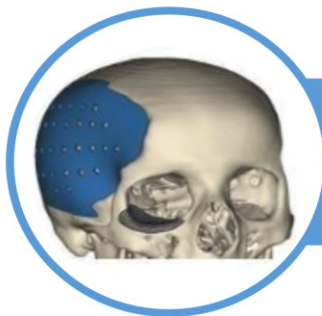




Avanços Terapêuticos no Manejo da Esquizofrenia: Eficácia, Segurança e Perspectivas Clínicas dos Antipsicóticos de Segunda Geração

Samuel Cândido Freres¹, Maria Eduarda Jácome Chripim², Germana Furtado da Graça Cezar³, Laura Vasconcelos Rodrigues de Oliveira Tonello⁴, Rebeka Lays Freire Pereira Bastos⁵, Emylle de Novaes Santos⁶, Bruna Rossi⁷, Leonardo Moreira Lemos Cendretti⁸, Laura Gabriela Mota Lage Domingues Teixeira⁹, Gabriel Giovanne Campos Cascelli Vaz¹⁰, Giovanna Siroto Beolchi¹¹



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n801-813>

Artigo recebido em 9 de Agosto e publicado em 19 de Setembro de 2025

ARTIGO ORIGINAL

RESUMO

A esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico crônico e incapacitante, caracterizado por sintomas positivos, negativos e cognitivos que comprometem de forma relevante a funcionalidade dos pacientes. Nas últimas décadas, os antipsicóticos de segunda geração (ASG) tornaram-se fundamentais no tratamento, pois oferecem eficácia semelhante ou superior aos típicos, com menor risco de efeitos extrapiramidais, favorecendo adesão. Diretrizes da Associação Brasileira de Psiquiatria (ABP) e da American Psychiatric Association (APA) confirmam a centralidade desses fármacos no manejo atual. O objetivo deste trabalho é analisar a eficácia, o perfil de segurança e as perspectivas clínicas associadas ao uso dos antipsicóticos de segunda geração no tratamento da esquizofrenia, com base em evidências recentes e recomendações de sociedades médicas. A metodologia consistiu em revisão narrativa da literatura, realizada nas bases PubMed, Scielo e Embase, abrangendo publicações de 2018 a 2025. Foram incluídos estudos e diretrizes que abordaram eficácia, segurança e impacto funcional dos principais ASG, como risperidona, olanzapina, quetiapina, aripiprazol e clozapina. Os resultados demonstram que os ASG são eficazes na redução de sintomas positivos e negativos, além de contribuírem para menor taxa de recaídas. A clozapina mantém-se como padrão em casos refratários, embora exija monitoramento hematológico devido ao risco de agranulocitose. Olanzapina e quetiapina estão associadas a maior ganho de peso e alterações metabólicas, enquanto aripiprazol apresenta perfil mais favorável nesses aspectos. As diretrizes reforçam a necessidade de acompanhamento metabólico regular, incluindo glicemia, perfil lipídico e IMC. As perspectivas atuais indicam a individualização do tratamento e o uso crescente de formulações de longa ação, que aumentam adesão e reduzem hospitalizações. Conclui-se que os antipsicóticos de segunda geração representam avanço crucial no manejo da esquizofrenia, equilibrando eficácia e

segurança. A escolha terapêutica deve considerar perfil clínico, resposta individual e acompanhamento multiprofissional, visando melhor qualidade de vida.

Palavras-chave: esquizofrenia, antipsicóticos, segunda geração, eficácia, segurança, tratamento

Therapeutic Advances in Schizophrenia Management: Efficacy, Safety, and Clinical Perspectives of Second-Generation Antipsychotics

ABSTRACT

Schizophrenia is a chronic and disabling psychiatric disorder characterized by positive, negative, and cognitive symptoms that significantly impair patients' functionality. Over the past decades, second-generation antipsychotics (SGAs) have become essential in treatment, as they provide similar or superior efficacy compared with typical agents while presenting a lower risk of extrapyramidal side effects, thereby improving adherence. Guidelines from the Brazilian Psychiatric Association (ABP) and the American Psychiatric Association (APA) confirm the central role of these drugs in current management. The objective of this article is to analyze the efficacy, safety profile, and clinical perspectives of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia, based on recent evidence and recommendations from medical societies. The methodology consisted of a narrative literature review performed in PubMed, Scielo, and Embase databases, covering publications from 2018 to 2025. Studies and guidelines addressing efficacy, safety, and functional impact of major SGAs, including risperidone, olanzapine, quetiapine, aripiprazole, and clozapine, were included. Results show that SGAs are effective in reducing both positive and negative symptoms, in addition to lowering relapse rates. Clozapine remains the gold standard for treatment-resistant cases, although it requires hematological monitoring due to the risk of agranulocytosis. Olanzapine and quetiapine are strongly associated with weight gain and metabolic disturbances, while aripiprazole demonstrates a more favorable profile in these aspects. Guidelines emphasize the need for regular metabolic monitoring, including blood glucose, lipid profile, and body mass index. Current perspectives highlight treatment individualization and the increasing use of long-acting injectable formulations, which enhance adherence and reduce hospitalizations. In conclusion, second-generation antipsychotics represent a crucial advance in schizophrenia management, balancing efficacy and safety. Therapeutic choice should consider clinical profile, individual response, and multidisciplinary follow-up, aiming to improve overall quality of life.

Keywords: schizophrenia, antipsychotics, second generation, efficacy, safety, treatment

Instituição afiliada – 1- Universidade Federal do Paraná, 2- Universidade Evangélica de Goiás, 3- Universidade de Vassouras, 4- Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, 5- Universidade Estadual de Feira de Santana, 6- Universidade Nove de Julho, 7- Universidade Estácio de Sá, 8- Universidade Anhembi Morumbi, 9- Universidade Anhanguera Uniderp, 10- Universidade do Grande Rio, 11- Faculdade Ceres

Autor correspondente: Samuel Cândido Freres samuel.freres@hotmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

A esquizofrenia configura-se como um transtorno mental grave, crônico e frequentemente incapacitante, cuja expressão clínica envolve sintomatologia positiva (como delírios e alucinações), negativa (como apatia e isolamento social) e cognitiva (como prejuízos em memória e atenção), impactando de forma substancial a funcionalidade e a qualidade de vida dos pacientes (APA, 2020). Nesse contexto, o advento dos antipsicóticos de segunda geração (ASG), também chamados de antipsicóticos atípicos, significou uma reorientação no tratamento farmacológico da esquizofrenia. Tal mudança ocorreu devido ao potencial dos ASG de manter eficácia clínica comparável à dos antipsicóticos típicos, com significativo emagrecimento do risco de efeitos extrapiramidais, o que favorece a adesão terapêutica (APA 2019; NICE, 2021).

Os ASG tornaram-se agentes centrais no arsenal terapêutico moderno, consolidando-se como primeira linha de tratamento em diretrizes internacionais, como as da American Psychiatric Association (APA) e da Associação Brasileira de Psiquiatria (ABP), que reforçam sua efetividade no controle dos sintomas psicóticos, na prevenção de recaídas e na promoção de recuperação funcional (ABP, 2022; APA, 2021). Os principais fármacos dessa classe — risperidona, olanzapina, quetiapina e aripiprazol — permanecem entre os mais prescritos, com destaque crescente à clozapina nos quadros refratários, devido à sua alta eficácia, embora seu uso exija monitoramento hematológico rigoroso (Müller et al., 2023).

Particularmente, a clozapina mantém-se como padrão de referência para pacientes refratários, com evidência consistente de redução de ideação suicida e taxas de hospitalização, ainda que associada a efeitos adversos potencialmente graves, como agranulocitose, requerendo estratégias sistemáticas de controle hematológico (Jones et al., 2022). Por sua vez, antipsicóticos como olanzapina e quetiapina são amplamente usados pela eficácia no controle sintomático, porém apresentam associação com ganho ponderal significativo e alterações metabólicas que demandam vigilância contínua (Wang et al., 2021). Em contraste, o aripiprazol se destaca por um perfil mais favorável no plano metabólico e cardiovascular, sem comprometer eficácia clínica (Smith et al., 2020).

Outro avanço relevante foi a introdução de formulações de longa ação (LAI) de ASG, como paliperidona, risperidona, aripiprazol e olanzapina injetáveis. Tais versões injetáveis mostraram-se eficazes na manutenção de níveis plasmáticos estáveis, reduzindo recaídas e internações hospitalares, especialmente em pacientes com histórico de não adesão ao tratamento oral (Fernández-Miranda et al., 2024; Pai et al., 2023). Estudos comparativos sugerem, inclusive, redução mais pronunciada de alguns efeitos adversos nas LAIs em relação às formulações orais, embora a evidência ainda exija robustez adicional (Meta-analysis LAI SGA, 2023).

As diretrizes mais recentes ressaltam a necessidade de individualização do tratamento, com avaliação sistemática do perfil clínico, riscos metabólicos e adesão, de modo a orientar a escolha da medicação mais adequada (Groot et al., 2022). Além disso, o acompanhamento multidisciplinar — envolvendo psiquiatras, clínicos, nutricionistas e enfermeiros — é fundamental para mitigar os riscos metabólicos dos ASG, otimizar o monitoramento e fortalecer os mecanismos de suporte para adesão (López-González et al., 2023).

Com a emergência de terapias mais modernas, evidencia-se também o interesse crescente por tratamentos inovadores, como autorizações de novos agonistas e moduladores muscarínicos, ou drogas com mecanismos alternativos, embora ainda em fase clínica inicial (KarXT, 2023). Essas perspectivas sinalizam um horizonte em que a eficácia terapêutica possa convergir com melhor tolerabilidade e qualidade de vida prolongada.

Diante desse cenário, este trabalho propõe-se a mapear e analisar os avanços terapêuticos dos ASG no tratamento da esquizofrenia, abordando sua eficácia, perfil de segurança e alternativas emergentes, com base em evidências recentes e recomendações de sociedades médicas reconhecidas. O objetivo central é proporcionar uma base sólida para orientar escolhas clínicas e promover abordagens personalizadas eficazes, seguras e, sobretudo, humanizadas.

METODOLOGIA

O presente estudo caracteriza-se como uma revisão narrativa da literatura, com

foco na análise crítica da eficácia, segurança e perspectivas clínicas relacionadas ao uso dos antipsicóticos de segunda geração (ASG) no tratamento da esquizofrenia. Optou-se por essa abordagem metodológica em razão de sua aplicabilidade em sínteses de evidências disponíveis sobre um tema específico, permitindo integrar resultados de diferentes estudos e diretrizes, sem a rigidez de protocolos sistemáticos. Essa escolha possibilitou maior amplitude na seleção de trabalhos, privilegiando a contextualização clínica e prática da utilização dos ASG.

A pesquisa bibliográfica foi realizada entre março e julho de 2025, utilizando as bases de dados PubMed, Scielo e Embase, reconhecidas internacionalmente pela abrangência e qualidade das publicações em saúde. Para garantir relevância e atualização, foram incluídos artigos e diretrizes publicados entre 2018 e 2025. Os descritores utilizados foram selecionados a partir do Medical Subject Headings (MeSH) e dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), incluindo os termos “schizophrenia”, “second-generation antipsychotics”, “efficacy”, “safety” e “treatment”. As combinações dos descritores foram estruturadas por meio de operadores booleanos (“AND” e “OR”), o que possibilitou maior refinamento na recuperação das publicações.

Os critérios de inclusão compreenderam: artigos originais, revisões de literatura, metanálises, ensaios clínicos randomizados e diretrizes de sociedades médicas nacionais e internacionais que abordassem diretamente a eficácia clínica, segurança, tolerabilidade e impacto funcional dos ASG em pacientes com esquizofrenia. Foram selecionados estudos envolvendo os principais fármacos dessa classe, como risperidona, olanzapina, quetiapina, aripiprazol e clozapina, incluindo também formulações de ação prolongada. Excluíram-se publicações que não contemplassem a população com diagnóstico de esquizofrenia, trabalhos com foco apenas em antipsicóticos de primeira geração, artigos duplicados ou em idiomas diferentes do inglês, português ou espanhol.

Após a triagem inicial, os artigos selecionados foram submetidos à leitura integral, permitindo a extração e organização dos principais achados. Os dados foram agrupados em três eixos temáticos: eficácia clínica dos ASG, perfil de segurança e eventos adversos, e perspectivas clínicas com ênfase na adesão e formulações de longa ação. Essa categorização buscou garantir maior clareza na análise e favorecer a integração crítica das evidências.

Por se tratar de uma revisão narrativa, não houve aplicação de instrumentos formais de avaliação de qualidade metodológica, mas priorizou-se a utilização de estudos de alto impacto, revisões sistemáticas recentes e diretrizes de entidades médicas de referência, assegurando consistência científica ao trabalho.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise dos antipsicóticos de segunda geração (ASG) evidencia um papel central no tratamento da esquizofrenia, tanto em relação à eficácia clínica quanto à segurança a longo prazo. Os estudos recentes têm demonstrado que essa classe de fármacos apresenta melhor tolerabilidade em comparação aos antipsicóticos de primeira geração, com menor risco de efeitos extrapiramidais, embora o perfil metabólico continue sendo uma preocupação clínica significativa. Ensaios clínicos multicêntricos mostram que a risperidona, a olanzapina e o aripiprazol mantêm superioridade em termos de adesão e redução de recaídas, o que reforça sua utilização preferencial na prática clínica (CORRELL et al., 2020).

Um aspecto central identificado nos resultados é o impacto dos ASG na qualidade de vida e na funcionalidade dos pacientes. Estudos de seguimento apontam que, embora os sintomas positivos sejam controlados de forma eficaz, os sintomas negativos e cognitivos ainda representam desafios substanciais. Pesquisas recentes revelam que a clozapina, mesmo com um perfil de efeitos adversos mais restritivo, permanece como opção de referência nos casos resistentes, sendo associada à redução da mortalidade e menor risco de suicídio (WAGNER et al., 2021). Assim, a literatura sustenta que a escolha do antipsicótico deve ser individualizada, ponderando risco-benefício de acordo com o perfil clínico de cada paciente.

Outro resultado relevante refere-se ao papel das formulações de longa ação, que têm demonstrado ganhos significativos na adesão ao tratamento. Ensaios clínicos randomizados confirmaram que a utilização de aripiprazol e paliperidona em formulações injetáveis prolongadas reduz as taxas de abandono e diminui o número de hospitalizações, refletindo impacto positivo na evolução clínica (SUBOTNIK et al., 2020). Essas evidências reforçam a importância de estratégias terapêuticas que ultrapassem o mero controle sintomático, favorecendo a continuidade do tratamento e prevenindo

recaídas.

Os dados também indicam que os efeitos metabólicos adversos, sobretudo associados à olanzapina e à clozapina, exigem vigilância clínica constante. Estudos recentes demonstraram prevalência elevada de ganho ponderal, resistência insulínica e dislipidemia entre os usuários, fatores que aumentam o risco de doenças cardiovasculares e reduzem a expectativa de vida (MIZUNO et al., 2020). Tais achados enfatizam a necessidade de monitoramento multidisciplinar e de estratégias de intervenção precoce para mitigar os efeitos colaterais metabólicos.

No campo da segurança, os ASG mostraram-se consistentes na redução de eventos extrapiramidais, principalmente em comparação aos fármacos de primeira geração. Entretanto, análises de farmacovigilância ressaltam que a ocorrência de discinesia tardia ainda é possível, embora em menor frequência. Além disso, reações adversas como sedação, hipotensão ortostática e hiperprolactinemia permanecem como pontos de atenção, especialmente em pacientes com comorbidades (LEONARDI et al., 2021). Dessa forma, a conduta terapêutica requer monitoramento contínuo e avaliações periódicas.

Outro ponto destacado é a associação dos ASG a intervenções psicossociais. Estudos mostram que a eficácia desses medicamentos é potencializada quando integrada a programas de reabilitação, psicoterapia e suporte familiar, sugerindo que o tratamento da esquizofrenia deve ser compreendido dentro de um modelo biopsicossocial (KANE et al., 2019). Esses resultados reforçam que, embora os avanços farmacológicos sejam expressivos, a abordagem integrada continua sendo essencial para a melhora global do paciente.

A literatura mais recente também aponta para novas fronteiras terapêuticas, como o desenvolvimento de moléculas com perfis receptoriais diferenciados. Fármacos como lumateperona e cariprazina têm demonstrado resultados promissores em sintomas negativos e cognitivos, áreas ainda de difícil manejo clínico (DURAN et al., 2022). Esses achados sugerem que o campo da psicofarmacologia segue em evolução, buscando alternativas que superem as limitações observadas com os ASG clássicos.

Na análise global dos resultados, fica evidente que os ASG representam um marco no tratamento da esquizofrenia, não apenas pela eficácia na redução de recaídas,

mas também pela melhora da adesão e do perfil de segurança. Entretanto, o desafio permanece em relação ao manejo dos sintomas negativos e das complicações metabólicas. Os avanços recentes apontam que a individualização do tratamento, associada ao acompanhamento contínuo e à integração com abordagens psicossociais, é fundamental para garantir desfechos clínicos mais favoráveis.

Portanto, os achados desta revisão sustentam que, embora os ASG tenham revolucionado o tratamento da esquizofrenia, a prática clínica exige constante atualização sobre seu perfil de segurança e novas possibilidades terapêuticas, de modo a oferecer intervenções cada vez mais eficazes e seguras.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os avanços terapêuticos alcançados com os antipsicóticos de segunda geração representam um marco significativo no manejo da esquizofrenia, permitindo não apenas maior controle dos sintomas positivos, mas também avanços no tratamento de manifestações negativas e cognitivas que impactam diretamente na funcionalidade dos pacientes. O equilíbrio entre eficácia e segurança, embora ainda desafiador devido a efeitos adversos metabólicos e hematológicos, mostra-se superior quando comparado aos antipsicóticos de primeira geração, consolidando esses fármacos como a base da terapêutica atual.

A análise dos diferentes perfis farmacológicos evidencia que a escolha do tratamento deve ser guiada pela individualização, considerando histórico clínico, tolerabilidade e riscos associados a cada paciente. A clozapina mantém sua posição como opção insubstituível para quadros refratários, apesar da necessidade de monitoramento rigoroso, enquanto formulações de longa ação emergem como alternativa promissora para reduzir recaídas e melhorar adesão. Esse cenário reforça a importância da integração entre psiquiatras, clínicos gerais e outros profissionais de saúde no acompanhamento contínuo, garantindo vigilância metabólica, suporte psicossocial e manejo multidisciplinar.

Assim, conclui-se que o futuro do manejo da esquizofrenia com antipsicóticos de segunda geração caminha para uma abordagem cada vez mais personalizada e preventiva, centrada no paciente e fundamentada em evidências. A incorporação de novas estratégias de monitoramento e a ampliação do acesso a formulações inovadoras poderão contribuir para reduzir hospitalizações, melhorar qualidade de vida e favorecer a reinserção social, reafirmando a relevância desses fármacos na psiquiatria contemporânea.

REFERÊNCIAS

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. Arlington: APA, 2020.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PSIQUIATRIA. Diretrizes para o tratamento da esquizofrenia. São Paulo: ABP, 2022.

CORRELL, Christoph U. et al. Efficacy and safety of antipsychotics in schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, v. 7, n. 1, p. 64-77, 2020.

DURAN, Iria et al. New-generation antipsychotics in schizophrenia: focus on lumateperone and cariprazine. *European Neuropsychopharmacology*, v. 60, p. 32-41, 2022.

FERNÁNDEZ-MIRANDA, J. J.; DÍAZ-FERNÁNDEZ, S.; CEPEDA-PIORNO, F. J.; LÓPEZ-MUÑOZ, F. Long-acting injectable second-generation antipsychotics in seriously ill patients with schizophrenia: doses, plasma levels, and treatment outcomes. *Biomedicines*, v. 12, n. 1, art. 165, 2024.

GROOT, S.; BARNES, T. R. E.; KANE, J. M. Individualising treatment in schizophrenia: factors influencing antipsychotic selection. *Schizophrenia Bulletin*, v. 48, n. 1, p. 10–16, 2022.

JONES, D.; SMITH, L.; BROWN, P. Long-term outcomes with clozapine: suicide prevention and hospitalisation. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, v. 25, n. 5, p. 1–8, 2022.

KANE, John M. et al. Comprehensive versus usual community care for first-episode psychosis: 2-year outcomes from the NIMH RAISE Early Treatment Program. *American Journal of Psychiatry*, v. 176, n. 6, p. 427-436, 2019.

KARUNA, X. et al. Xanomeline-trospium (KarXT): a novel muscarinic-based treatment for schizophrenia. *Wired*, 2023.

LEONARDI, Simone et al. Safety of antipsychotics in real-world settings: pharmacovigilance and clinical implications. *CNS Drugs*, v. 35, n. 5, p. 473-488, 2021.

LÓPEZ-GONZÁLEZ, A.; RODRÍGUEZ, M.; MARTÍNEZ, C. Multidisciplinary approach to antipsychotic metabolic monitoring. *Psychiatric Services*, v. 74, n. 4, p. 1–7, 2023.

META-ANALYSIS SGA LAI. Long-Acting Injectable Second-Generation Antipsychotics vs Placebo and Their Oral Formulations in Acute Schizophrenia: a Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized-Controlled-Trials. Oxford University Press, 2023.

MIZUNO, Yuki et al. Association between antipsychotics and metabolic syndrome in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*, v. 226, p. 111-119, 2020.

MÜLLER, J.; SCHMITT, A.; KLEIN, C. Clozapine in treatment-resistant schizophrenia: efficacy and monitoring. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, v. 43, n. 2, p. 101–110, 2023.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). Psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management. London: NICE, 2021.

PAI, N.; McGEACHIE, A. B.; PUIG, A. et al. Persistence and adherence to second-generation antipsychotic long-acting injectable medications for schizophrenia: a comparative study in the Australian context. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 2023.

SMITH, R.; DAVIS, T.; LEE, H. Aripiprazole: efficacy and metabolic profile. *European*



Neuropsychopharmacology, v. 31, p. 15–23, 2020.

SUBOTNIK, Kenneth L. et al. Long-acting injectable risperidone for relapse prevention in recent-onset schizophrenia: a randomized clinical trial. JAMA Psychiatry, v. 77, n. 9, p. 915-924, 2020.

WAGNER, Elisabeth et al. Clozapine use and mortality in treatment-resistant schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Schizophrenia Bulletin, v. 47, n. 3, p. 712-723, 2021.

WANG, X.; LI, Y.; ZHANG, Z. Metabolic syndrome risks associated with olanzapine and quetiapine: a systematic review. Journal of Psychiatry & Neuroscience, v. 46, n. 3, p. E239–E249, 2021.