



CARIPRAZINA: UMA NOVA ALTERNATIVA TERAPÊUTICA NO MANEJO DA ESQUIZOFRENIA E DO TRANSTORNO BIPOLAR I

Anaís Bezerra de Gusmão¹
Bruno Wesley Ramalho Cirilo Ferreira²
Aline Kely Felício de Sousa Santos³
Elane Cristina Silva Landim⁴
Cibério Landim Macedo⁵

RESUMO

A esquizofrenia e o transtorno bipolar são desordens que comprometem de forma significativa a qualidade de vida dos pacientes acometidos e os tratamentos tradicionalmente utilizados nem sempre são eficazes, visto que são doenças que apresentam diferentes aspectos e sintomas. Nesse contexto se faz necessário o desenvolvimento de fármacos que atuem em suas diversas manifestações, melhorando a resposta clínica do paciente. Este trabalho aborda uma droga recentemente desenvolvida, e já aprovada para comercialização nos Estados Unidos e na Europa, para o tratamento dos sintomas negativos da esquizofrenia e dos episódios maníacos/mistos do transtorno bipolar I: a cariprazina. Este agente é um antipsicótico, agonista parcial dos receptores D2 e D3 da dopamina, mas que também possui como alvo outros receptores, como os serotoninérgicos. Trata-se de uma revisão bibliográfica realizada no mês de fevereiro de 2020, baseando-se na busca de artigos científicos nas bases eletrônicas PubMed, ScienceDirect e Scielo, utilizando como descritores: cariprazina, esquizofrenia, transtorno bipolar e tratamento, bem como suas traduções para o inglês. Como resultado, o tratamento com o agente atua melhorando a cognição, os sintomas depressivos associados ao transtorno bipolar I, os sintomas predominantemente negativos relacionados à esquizofrenia e ainda possibilita a manutenção da remissão à longo prazo em pacientes esquizofrênicos. Assim, a cariprazina pode ser considerada uma alternativa válida no tratamento das desordens citadas, por sua ação terapêutica em sintomas que outros antipsicóticos atípicos não são efetivos, associado ao seu bom perfil de segurança e tolerabilidade.

Palavras-chave: Cariprazina, Esquizofrenia, Transtorno bipolar, Tratamento.

INTRODUÇÃO

¹ Farmacêutica Residente na Residência Multiprofissional em Saúde da Criança - REMUSC, anaisgusmao@gmail.com;

² Farmacêutico Residente na Residência Multiprofissional em Saúde da Criança - REMUSC, brunnoramalhos@hotmail.com;

³ Farmacêutica Mestre pela pós-graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos (PPGNSB) da Universidade Federal da Paraíba, alinekely.f@gmail.com;

⁴ Farmacêutica Doutora pela pós-graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos (PPGNSB) da Universidade Federal da Paraíba, lanafarma@gmail.com;

⁵ Farmacêutico Doutor pela pós-graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos (PPGNSB) da Universidade Federal da Paraíba e Tutor na Residência Multiprofissional em Saúde da Criança - REMUSC, ciberiolandim@hotmail.com.



A esquizofrenia é um distúrbio mental crônico e grave, caracterizado por distorções no pensamento, percepção, emoções, linguagem, senso de si e comportamento. As experiências comuns mais vividas pelos pacientes que sofrem da psicose incluem sintomas positivos, como alucinações e delírios, sintomas negativos, como apatia emocional e falta de impulso, e déficits cognitivos, como memória prejudicada. Os sintomas negativos são subdivididos em sintomas primários (déficit) e secundários (relacionados a sintomas positivos e outros fatores). A esquizofrenia afeta 20 milhões de pessoas em todo o mundo, ocasionando aos pacientes uma deficiência significativa, que pode afetar o processo educacional e ocupacional do indivíduo (GARNOCK-JONES, 2017; WHO, 2019b).

Já a bipolaridade é um transtorno mental caracterizado por episódios maníacos e depressivos, separados por períodos de humor normal. No mundo, cerca de 45 milhões de pessoas são afetadas por esse distúrbio (WHO, 2019a). Dentre os tipos de transtorno bipolar, destaca-se o Transtorno Bipolar I, que é marcado por episódios de mania, por períodos de, pelo menos, 7 dias, ou episódios maníacos de alta gravidade que requerem internamento hospitalar. Episódios depressivos também aparecem, durando, pelo menos, duas semanas e situações de perturbações mistas também podem estar presentes (NIMH, 2020).

Para o tratamento da esquizofrenia e do transtorno bipolar, os antipsicóticos atípicos apresentam uma considerável eficácia terapêutica, sendo utilizados em monoterapia ou associados a outros fármacos (MENDES; DIAS-SOUZA, 2016). Os agentes antipsicóticos disponíveis no mercado são eficazes para tratar os sintomas positivos da esquizofrenia, mas a maioria não tem ação satisfatória sobre os sintomas negativos (GARNOCK-JONES, 2017). Já no caso do transtorno bipolar, os clínicos encontram-se no constante desafio de equilibrar eficácia terapêutica e efeitos colaterais. Além disso, apesar dos antipsicóticos atípicos disponíveis no mercado terem aumentado o arsenal terapêutico para o tratamento do transtorno bipolar, muitos deles apenas são eficazes no tratamento da mania aguda, mas não contra a depressão bipolar (SARAF; PINTO; YATHAM, 2019).

Portanto, novas drogas precisam ser estudadas e desenvolvidas, a fim de atuarem mais especificamente sobre os sintomas negativos primários da esquizofrenia e de apresentarem eficácia terapêutica na mania aguda e na depressão bipolar aguda, com perfis adequados de segurança e tolerabilidade, facilitando o manejo dessas desordens (GARNOCK-JONES, 2017; SARAF; PINTO; YATHAM, 2019).

Diante desses desafios farmacoterapêuticos, a *European Medicines Agency* (EMA) e a *Food and Drug Administration* (FDA) aprofundaram-se na investigação de novos fármacos



antipsicóticos. Foi desenvolvida, assim, a cariprazina, droga pertencente ao grupo dos antipsicóticos, que apresenta como principal mecanismo de ação o agonismo parcial dos receptores D2 e D3 de dopamina (GARNOCK-JONES, 2017).

A cariprazina está aprovada, nos Estados Unidos e na Europa, para o tratamento de adultos com esquizofrenia e, nos Estados Unidos, para episódios maníacos/mistos do transtorno bipolar I. Além disto, já está aprovada como monoterapia da depressão bipolar I nos Estados Unidos. Essas indicações são baseadas em evidências que sugerem que o bloqueio do receptor D3 tem efeitos pró-cognitivos e antidepressivos, além das importantes ações nos sintomas negativos da esquizofrenia (GARNOCK-JONES, 2017; MCINTYRE et al., 2019).

Assim, o presente estudo teve como objetivo realizar uma investigação na literatura sobre a cariprazina, através de revisão bibliográfica, relatando mecanismo de ação, farmacocinética, dose, interações medicamentosas e efeitos adversos deste fármaco, além de demonstrar suas aplicações clínicas potenciais no manejo da esquizofrenia e do transtorno bipolar I.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão da literatura por meio de levantamento bibliográfico durante o mês de fevereiro de 2020, buscando materiais indexados nas bases eletrônicas de dados do Scielo, PubMed e Sciencedirect. Foram utilizados artigos científicos e publicações dos *websites* da Organização Mundial da Saúde e do Instituto Nacional de Saúde Mental dos Estados Unidos.

Os critérios de inclusão escolhidos para a seleção dos materiais foram: artigos nas categorias original e revisão de literatura, incluindo revisões sistemáticas relacionadas ao tema. Foram utilizados artigos publicados em português e inglês. Os descritores presentes nos títulos e/ou resumos dos materiais utilizados foram: cariprazina ou *cariprazine*, esquizofrenia ou *schizophrenia*, transtorno bipolar ou *bipolar disorder* e tratamento ou *treatment*. As publicações consideradas para o desenvolvimento deste trabalho foram observadas entre os anos de 2014 e 2020, sendo este o intervalo de tempo adotado.

Foram excluídas da pesquisa as publicações que não eram relacionadas com o objetivo desta revisão bibliográfica, os publicados nos formatos de trabalho de conclusão de curso, dissertação, tese, relato de caso, resenha e resumo de congresso, bem como em idiomas além do português e do inglês. A partir da leitura dos resumos, foram excluídos também os que não possuíam informações relevantes que complementassem o levantamento bibliográfico ou que



apresentassem informações repetidas. A leitura das publicações foi realizada aos pares, seguida de discussão entre os autores, selecionando os estudos pertinentes para o desenvolvimento da pesquisa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Mecanismo de ação

A cariprazina é um novo agonista parcial dos receptores D2 e D3 de dopamina, classificado com antipsicótico e indicado, principalmente, para o tratamento da esquizofrenia e de episódios maníacos e mistos associados ao transtorno bipolar I. O fármaco possui alta afinidade pelos receptores D3, apresentando propriedades farmacológicas distintas de outros antipsicóticos atípicos, o que proporciona ações clínicas únicas. Além disso, a cariprazina interage com receptores de serotonina, como 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C} e 5-HT₇. Mais fracamente, há o antagonismo dos receptores H1 da histamina, receptores M1 muscarínicos e receptores α 1. A tabela 1 demonstra os principais receptores alvos da cariprazina, com suas respectivas atividades (GARNOCK-JONES, 2017; MISIAK; BIENKOWSKI; SAMOCHOWIEC, 2018; STAHL, 2016).

TABELA 1 – Principais receptores alvo da cariprazina e suas respectivas atividades farmacológicas

Receptor	Atividade
D2	Agonista parcial
D3	Agonista parcial
5-HT _{1A}	Agonista parcial
5-HT _{2A}	Antagonista
5-HT _{2B}	Antagonista
5-HT _{2C}	Antagonista
5-HT ₇	Antagonista

Fonte: MISIAK; BIENKOWSKI; SAMOCHOWIEC, 2018.

A cariprazina, por apresentar agonismo parcial dos receptores 5-HT_{1A}, pode aumentar a neurotransmissão dopaminérgica nas vias mesocorticais, promovendo benefícios na sintomatologia negativa e depressiva. Já o antagonismo dos receptores 5-HT_{2A} está relacionado à neurotransmissão dopaminérgica no circuito nigroestriatal, ocasionando um menor risco de efeitos colaterais motores no tratamento com cariprazina. Além disso, acredita-se que o



antagonismo dos receptores 5-HT_{2C} e 5-HT₇ esteja envolvido nas ações antidepressivas do fármaco (MISIAK; BIENKOWSKI; SAMOCHOWIEC, 2018).

Posologia

A cariprazina deve ser administrada por via oral, uma vez ao dia. A dose inicial recomendada para o tratamento da esquizofrenia é de 1,5 mg/dia, mas pode ser aumentada para até 6 mg/dia, de acordo com a resposta clínica e a tolerabilidade do paciente. Já para o tratamento de episódios maníacos e mistos associados ao bipolar I, recomenda-se 3 à 6 mg/dia do fármaco. A cariprazina pode ser administrada na presença ou não de alimentos. Alguns ajustes posológicos podem ser necessários quando há a administração concomitante com fortes inibidores do CYP3A4 (GARNOCK-JONES, 2017; MCINTYRE et al., 2019; MISIAK; BIENKOWSKI; SAMOCHOWIEC, 2018).

Propriedades farmacocinéticas

A cariprazina, após administração por via oral, atinge o pico de concentração plasmática de 3 à 6 horas. Sofre metabolização por meio das enzimas CYP3A4 e, em menores taxas, pelo CYP2D6. Seus metabólitos principais são a desmetil-cariprazina e a didesmetil-cariprazina. O CYP3A4 e CYP2D6 também metabolizam desmetil-cariprazina em didesmetil-cariprazina. A cariprazina e seus metabólitos ligam-se fortemente às proteínas plasmáticas, numa taxa de 91 à 97% (GARNOCK-JONES, 2017). O fármaco possui meia-vida de 2 à 4 dias, mas o seu metabólito didesmetil-cariprazina tem meia-vida mais prolongada, podendo atingir de 1 à 3 semanas (MISIAK; BIENKOWSKI; SAMOCHOWIEC, 2018).

Não é necessário o ajuste de dose de cariprazina em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada, porém deve ser evitada em pacientes com comprometimento hepático grave (GARNOCK-JONES, 2017; MISIAK; BIENKOWSKI; SAMOCHOWIEC, 2018). Como há pouca excreção do fármaco e de seus principais metabólitos pela urina, não é necessário o ajuste de dose em pacientes com comprometimento renal leve a moderado. Entretanto, não é indicado o uso em pacientes com insuficiência renal grave. A cariprazina e seus principais metabólitos não induzem CYP1A2 ou CYP3A4 e são inibidores fracos do CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 e CYP3A4 (GARNOCK-JONES, 2017).



Interações medicamentosas

É recomendada a redução da dose da cariprazina quando for necessária a sua administração com inibidores potentes ou moderados do CYP3A4, como boceprevir, diltiazem, eritromicina, fluconazol, indinavir, itraconazol, cetoconazol, claritromicina, nefazodona, nelfinavir, ritonavir e voriconazol (GARNOCK-JONES, 2017). Não é recomendado administrar o fármaco com o suco de toranja e com indutores potentes ou moderados do CYP3A4, dentre eles, efavirenz, etravirina, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, modafinil, rifampicina e erva de São João (MISIAK; BIENKOWSKI; SAMOCHOWIEC, 2018).

Segurança e tolerabilidade

A atividade agonista parcial D2 e D3 da cariprazina está relacionada ao aprimoramento da sintomatologia psicótica com poucos efeitos adversos, como os extrapiramidais e a hiperprolactinemia (MISIAK; BIENKOWSKI; SAMOCHOWIEC, 2018). O fármaco já foi alvo de estudos relacionados à segurança e tolerabilidade por períodos curtos (6 semanas) e prolongados (48 semanas).

A cariprazina é, geralmente, bem tolerada e a maioria dos efeitos adversos emergentes dos tratamentos foi de intensidade leve ou moderada, com taxa de interrupção comparável ao placebo (GARNOCK-JONES, 2017). A acatisia foi mais frequente no tratamento ativo do que no placebo, levando a poucas interrupções. O peso corporal e a circunferência da cintura não sofreram alterações clinicamente relevantes com o uso da cariprazina, contrariamente ao que acontece com outros antipsicóticos atípicos (DURGAM et al., 2015).

Tanto em estudos de tratamento de curto, quanto de longo prazo, as reações adversas mais comuns ($\geq 10\%$ em qualquer dose) foram acatisia, insônia e aumento de peso. Cerca de 11% dos pacientes do estudo de longo prazo descontinuaram o medicamento devido aos eventos adversos, em comparação com 6-10% dos pacientes no estudo de curto prazo (DURGAM et al., 2015; DURGAM et al., 2016; MISIAK; BIENKOWSKI; SAMOCHOWIEC, 2018). Outras reações relatadas de forma mais comum em pacientes que receberam cariprazina foram esquizofrenia, dor de cabeça e ansiedade (NÉMETH et al., 2017).

Além disso, a cariprazina possui um antagonismo relativamente baixo para os receptores H1 da histamina e $\alpha 1$ -adrenérgicos, resultando em baixo potencial sedativo e hipotensor. O agente também não demonstrou efeitos clinicamente relevantes no prolongamento QT ou



elevação da da prolactina (DURGAM et al., 2015; DURGAM et al., 2016; MISIAK; BIEŃKOWSKI; SAMOCHOWIEC, 2018).

Variações nos marcadores metabólicos (colesterol, glicose e triglicerídeos) foram pequenas e semelhantes entre os grupos placebo e cariprazina. Em 6 semanas de estudo, houveram reduções médias nas taxas de colesterol total, lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e triglicerídeos. Após 48 semanas de tratamento, o colesterol total e o LDL permaneceram diminuídos, mas o níveis de triglicerídeos e glicose aumentaram ligeiramente a partir da linha de base inicial. No final do estudo inicial de 6 semanas, houveram reduções médias nas taxas de colesterol total, colesterol LDL e triglicerídeos no grupo cariprazina, bem como aumento médio no grupo risperidona. No final do período de 48 semanas de tratamento com cariprazina, o colesterol total total e o LDL permaneceram diminuídos a partir da linha de base inicial e os níveis de HDL aumentaram. Esses dados sugerem que os tratamentos de curta ou de longa duração com cariprazina não foram associados à dislipidemia significativa ou desregulação da glicose. Foi também constatado que doses mais altas de cariprazina possuem eficácia adicional sem comprometer a tolerabilidade (DURGAM et al., 2014; DURGAM et al., 2016).

Eficácia

Pesquisas envolvendo pacientes adultos com esquizofrenia relataram que houve uma melhora significativamente maior com cariprazina 3 e 6 mg/dia em relação ao placebo, em termos de eficácia primária e mudança da linha de base para a semana 6 no escore total da Escala de Síndrome Positiva e Negativa (PANSS). A melhora persistente foi observada na semana 1 para a dose de 6mg/dia e, na semana 3, para a dose de 3mg/dia. Foi evidenciada também uma melhora significativa em relação ao placebo no que diz respeito à gravidade geral da doença, intensidade dos sintomas e qualidade de vida dos pacientes tratados com cariprazina (DURGAM et al., 2015).

Os receptores D3 estão envolvidos na modulação do humor e da cognição. Portanto, sugere-se que a atividade potente sobre esses receptores é capaz de conferir benefícios nos sintomas negativos, déficits cognitivos e sintomas de humor. A cariprazina apresentou melhora significativamente maior em relação ao placebo nos sintomas negativos e no humor deprimido, de acordo com a subescala PANSS negativa, a pontuação total da Avaliação de Sintomas



Negativos de 16 itens (NSA-16), a classificação global de sintomas negativos da NSA-16 e as pontuações do *cluster* de depressão do PANSS (DURGAM et al., 2015).

Já no que diz respeito aos efeitos sobre a cognição, o tratamento com cariprazina, quando comparado ao placebo, melhorou de forma significativa o poder de atenção na Pesquisa Cognitiva sobre Medicamentos (CDR), na dose de 3 mg/dia, continuidade da atenção na CDR, na dose de 3 mg/dia, e pontuações da subescala cognitiva do PANSS, para as doses de 3 e 6 mg/dia. Os resultados sugerem que a cariprazina, por suas ações farmacológicas distintas de outros antipsicóticos atípicos, é ser uma opção válida e eficaz de tratamento da esquizofrenia. (DURGAM et al., 2015).

Em estudos comparativos entre cariprazina e risperidona, os indivíduos tratados com cariprazina obtiveram uma melhora maior nos sintomas negativos presentes na esquizofrenia do que os tratados com risperidona. Foi demonstrada a melhora global do estado da doença com a cariprazina em relação à risperidona nos escores de Impressão clínica global - escala de melhoria (CGI-I) e CGI-S. Pacientes com sintomas negativos predominantes, que receberam o novo antipsicótico, apresentaram valores da Pontuação do Fator para Sintomas Negativos da Escala de Síndrome Positiva e Negativa (PANSS-FSNS) (0,33) e da Escala de Desempenho Pessoal e Social (PSP) (0,48) considerados clinicamente significativos em relação ao placebo (NÉMETH et al., 2017).

Além deste resultado na pontuação total do PSP, houve uma melhora maior nos pacientes que receberam cariprazina em comparação à risperidona nos subdomínios do PSP, correspondentes ao autocuidado, às relações pessoais e sociais e às atividades socialmente úteis, que são aspectos comuns da vida diária. Esses benefícios da cariprazina podem estar envolvidos na reabilitação do paciente e, adicionalmente, escores mais altos de PSP estão relacionados a uma maior adesão à terapia. Os dados sugerem, portanto, que o tratamento dos sintomas negativos presentes na esquizofrenia com a cariprazina é mais eficaz que o tratamento com a risperidona (NÉMETH et al., 2017).

Um número consideravelmente maior de pacientes que fizeram uso de cariprazina, em relação ao placebo, preencheu os critérios de remissão sustentada, com tamanhos de efeito de médio à grande de número necessário para tratar (NNT = 6 a 7). Este benefício apresentou durabilidade de 6 meses, com taxas de 29,3% e 46,5%, de placebo e cariprazina, respectivamente, atendendo aos critérios de remissão sustentada. Esses resultados foram clinicamente significativos e sugerem que a cariprazina é uma boa opção terapêutica a longo prazo para pacientes com esquizofrenia, visto que a manutenção da remissão é um fator



importante para o bem-estar do paciente e para a sua recuperação funcional (CORRELL et al., 2019).

Estudos demonstraram que, na depressão bipolar I, a cariprazina foi eficaz em relação ao placebo na melhoria de sintomas depressivos nos grupos de pacientes com e sem sintomas maníacos simultâneos, por meio dos escores totais da Escala de Depressão de Montgomery-Åsberg (MADRS) e da Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HAMD₁₇). Adicionalmente, o agente melhorou de forma significativa o escore de Impressão Clínica Global – Sub-escala de Gravidade da doença (CGI-S) em relação ao placebo, em pacientes com e sem sintomas maníacos (MCINTYRE et al., 2019).

Além disso, as taxas de mania emergente do tratamento e mudanças na Escala de Mania de Young (YMRS) foram semelhantes entre os pacientes tratados com cariprazina e os do grupo placebo, em pacientes com e sem sintomas maníacos simultâneos, sugerindo que o fármaco não aumenta o risco de episódios maníacos ou de agravar os sintomas maníacos durante o tratamento da depressão bipolar (MCINTYRE et al., 2019).

As doses de 1,5 e 3 mg/dia foram mais eficazes que o placebo em pacientes com depressão bipolar e sintomas maníacos concomitantes, mas a dose de 1,5 mg foi mais eficaz que o placebo em pacientes sem sintomas maníacos. Isso se deve ao fato de que, em doses mais altas, a ocupação dos receptores D2 e D3 é mais equilibrada, sendo uma posologia mais adequada para pacientes com mania bipolar ou características mistas. Esses resultados sugerem que a cariprazina é benéfica em indivíduos com depressão bipolar I, sendo uma opção apropriada para pacientes com depressão bipolar I e sintomas maníacos concomitantes (MCINTYRE et al., 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dentre os antipsicóticos recentemente lançados no mercado nacional e internacional, destaca-se a cariprazina, fármaco indicado para o tratamento da esquizofrenia e do transtorno bipolar I. O agente apresenta mecanismo de ação diferenciando, atuando como agonista parcial dos receptores D2 e D3 de dopamina, além de agir sobre receptores serotoninérgicos. Esse conjunto de ações farmacológicas desencadeia efeitos benéficos comprovados nos sintomas predominantemente negativos da esquizofrenia e, ainda, potenciais propriedades procognitivas e antidepressivas, que são relevantes no tratamento de episódios maníacos e mistos associados ao transtorno bipolar I.



Tais efeitos tornam a cariprazina uma droga especialmente recomendada para os distúrbios com as características mencionadas, visto que outras drogas antipsicóticas tradicionalmente utilizadas não reproduzem o mesmo resultado. Assim, a cariprazina pode ser considerada como uma nova perspectiva de tratamento, com boa tolerabilidade, bom perfil de segurança, dose única diária, manutenção da remissão por longos períodos, dentre outras características primordiais que ocasionam uma fácil adesão terapêutica do paciente.

REFERÊNCIAS

CORRELL, Christoph U.; POTKIN, Steven G.; ZHONG, Yan; HARSÁNYI, Judit; SZATMÁRI, Balázs; EARLEY, Willie. Long-Term Remission With Cariprazine Treatment in Patients With Schizophrenia: A Post Hoc Analysis of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Relapse Prevention Trial. **The Journal of clinical psychiatry**, Memphis, v. 80, n. 2, p. e1-e7, 2019.

DURGAM, Suresh; STARACE, Anju; LI, Dayong; MIGLIORE, Raffaele; RUTH, Adam; NÉMETH, György; LASZLOVSZKY, István. An evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia: A phase II, randomized clinical trial. **Schizophrenia Research**, Amsterdã, v. 152, n. 2014, p. 450–457, 2014.

DURGAM, Suresh; CUTLER, Andrew J.; LU, Kaifeng; MIGLIORE, Raffaele; RUTH, Adam; LASZLOVSZKY, István; NÉMETH, György; MELTZER, Herbert Y. Cariprazine in Acute Exacerbation of Schizophrenia: A Fixed-Dose, Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled Trial. **The Journal of clinical psychiatry**, Memphis, v. 76, n. 12, p. e1574-1582, 2015.

DURGAM, Suresh; WILLIAM M. GREENBERG, William M.; LI, Dayong; LU, Kaifeng; LASZLOVSZKY, Istvan; NEMETH, Gyorgy; MIGLIORE, Raffaele; VOLK, Stephen. Safety and tolerability of cariprazine in the long-term treatment of schizophrenia: results from a 48-week, single-arm, open-label extension study. **Psychopharmacology**, Berlim, v. 234, n. 2, p. 199–209, 2016.

GARNOCK-JONES, Karly P. Cariprazine: A Review in Schizophrenia. **CNS Drugs**, Philadelphia, v. 31, n. 6, p. 513-525, 2017.

MCINTYRE, Roger S.; SUPPES, Trisha; EARLEY, Willie; PATEL, Mehul; STAHL, Stephen M. Cariprazine efficacy in bipolar I depression with and without concurrent manic symptoms: post hoc analysis of 3 randomized, placebo-controlled studies. **CNS spectrums**, New York, v. 2, p. 1-9, 2019.

MENDES, Rafael Inácio Pompeu; DIAS-SOUZA, Marcus Vinícius. Aspectos Clínicos do Uso de Antipsicóticos Atípicos na Farmacoterapia do Transtorno Bipolar. **Journal of Applied Pharmaceutical Sciences**, Montes Claros, v. 3, n. 1, p. 41-48, 2016.



MISIAK, Błażej; BIENKOWSKI, Przemysław; SAMOCHOWIEC, Jerzy. Cariprazine – a novel antipsychotic drug and its place in the treatment of schizophrenia. **Psychiatria polska**, Varsóvia, v. 52, n. 6, p. 971-981, 2018.

NÉMETH, György *et al.* Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial. **Lancet**, Londres, v. 389, n. 10074, p. 1103-1113, 2017.

SARAF, Gayatri; PINTO, Jairo Vinícius; YATHAM, Lakshmi N. Efficacy and safety of cariprazine in the treatment of bipolar disorder. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, Londres, v. 20, n. 17, p. 2063-2072, 2019.

STAHL, Stephen M. Mechanism of action of cariprazine. **CNS Spectrums**, New York, v. 21, n. 2, p. 123-127, 2016.

THE NATIONAL INSTITUTE OF MENTAL HEALTH. **Bipolar Disorder**. [S. l.], 2020. Disponível em: <<https://www.nimh.nih.gov/health/topics/bipolar-disorder/index.shtml>>. Acesso em: 18 fev. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Mental disorders**. [S. l.], 2019a. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>>. Acesso em: 18 fev. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Schizophrenia**. [S. l.], 2019b. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>>. Acesso em: 18 fev. 2020.