

Novas possibilidades farmacológicas para o tratamento da esquizofrenia: uma revisão integrativa de literatura

New pharmacological possibilities for the treatment of schizophrenia: an integrative literature review

Nuevas posibilidades farmacológicas para el tratamiento de la esquizofrenia: una revisión integrativa de la literatura

Recebido: 25/05/2022 | Revisado: 13/06/2022 | Aceito: 16/06/2022 | Publicado: 18/06/2022

Natália Paniágua de Andrade

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8189-6950>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: nati.pani@hotmail.com

Ana Luísa Mota

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7991-9455>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: anamota@unipam.edu.br

Bárbara Queiroz de Figueiredo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1630-4597>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: barbarafigueiredo@unipam.edu.br

João Pedro Bicalho Borges de Andrade

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0649-9928>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: joaobicalho@unipam.edu.br

Maria Fernanda Londe de Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1485-6574>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: mariafernanda123@unipam.edu.br

Núbia Santos Nogueira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3444-8415>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: nubia.sn3@gmail.com

Paula Marynella Alves Pereira Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8998-8614>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: paulamp@unipam.edu.br

Resumo

Introdução: em pessoas acometidas pela esquizofrenia quase metade dos pacientes que fazem o uso correto da medicação ainda sofrem com as manifestações da doença, já que os antipsicóticos atualmente disponíveis no mercado apenas amenizam a apresentação e a recorrência da maioria dos sintomas, mas não de todos eles. **Objetivo:** observar as pesquisas brasileiras no que permeia o desenvolvimento farmacológico do país que é de extrema relevância para a população como um todo. **Metodologia:** trata-se de uma pesquisa descritiva do tipo revisão integrativa da literatura, realizada através do acesso online nas bases de dados National Scientific Electronic Library Online (Scielo), Google Scholar e EBSCO Information Services, nos meses de março e abril de 2022. **Resultados e discussão:** são vários os efeitos dos antipsicóticos nas diferentes fases da esquizofrenia, e este grupo de fármacos reduz os sintomas psicóticos para além de melhorar o humor e reduzir distúrbios de sono. Eles se dividem em dois grupos: os típicos e os atípicos – diferenciam-se de acordo com a ocorrência de efeitos adversos. Estão entre eles o ácido ascórbico, *Erythrina velutina*, ácido alfa-lipóico, beta-cariofileno, Palmitato de Paliperidona, Aripiprazol, lumateperona, canabidiol. **Considerações finais:** nos estudos em animais, a suplementação de ácido ascórbico foi eficaz na prevenção de danos oxidativos e da perda sensorio motor e o beta-cariofileno apresentou efeito antipsicótico e reverteu as alterações comportamentais; é de interesse que se faça estudos em humanos a fim de averiguar se esses efeitos podem ser reproduzidos em pessoas. O ácido alfa- lipóico pode ser usado como terapia adjuvante aos antipsicóticos atípicos causando redução de sintomas negativos e agitação psicomotora e melhora das funções cognitivas. O aripiprazol é uma boa alternativa para pacientes obesos ou com distúrbios metabólicos, no entanto, é de maior custo financeiro. A lumateperona é uma opção ao tratamento abrangente da esquizofrenia.

Palavras-chave: Esquizofrenia; Medicamentos; Terapêuticas.

Abstract

Introduction: in people affected by schizophrenia, almost half of the patients who make the correct use of the medication still suffer from the manifestations of the disease, since the antipsychotics currently available on the market only alleviate the presentation and recurrence of most symptoms, but not all. **Objective:** to observe Brazilian research in what permeates the country's pharmacological development, which is of extreme relevance to the population as a whole. **Methodology:** this is a descriptive research of the integrative literature review type, carried out through online access to the National Scientific Electronic Library Online (Scielo), Google Scholar and EBSCO Information Services databases, in March and April 2022. **Results and discussion:** there are several effects of antipsychotics in the different stages of schizophrenia, and this group of drugs reduces psychotic symptoms in addition to improving mood and reducing sleep disturbances. They are divided into two groups: typical and atypical – they are differentiated according to the occurrence of adverse effects. These include ascorbic acid, Erythrina velutin, alpha-lipoic acid, beta-caryophyllene, Paliperidone Palmitate, Aripiprazole, lumateperone, cannabidiol. **Final considerations:** in animal studies, ascorbic acid supplementation was effective in preventing oxidative damage and sensorimotor loss, and beta-caryophyllene had an antipsychotic effect and reversed behavioral changes; it is of interest to do human studies to see if these effects can be reproduced in people. Alpha-lipoic acid can be used as adjunctive therapy to atypical antipsychotics causing a reduction in negative symptoms and psychomotor agitation and improvement in cognitive functions. Aripiprazole is a good alternative for obese patients or patients with metabolic disorders, however, it has a higher financial cost. Lumateperone is an option for the comprehensive treatment of schizophrenia.

Keywords: Schizophrenia; Medicines; Therapeutics.

Resumen

Introducción: en las personas afectadas por esquizofrenia, casi la mitad de los pacientes que hacen el uso correcto de la medicación aún padecen las manifestaciones de la enfermedad, ya que los antipsicóticos disponibles actualmente en el mercado solo alivian la presentación y recurrencia de la mayoría de los síntomas, pero no todos ellos. **Objetivo:** observar la investigación brasileña en lo que permea el desarrollo farmacológico del país, que es de extrema relevancia para el conjunto de la población. **Metodología:** se trata de una investigación descriptiva del tipo revisión integrativa de la literatura, realizada a través del acceso en línea a las bases de datos National Scientific Electronic Library Online (Scielo), Google Scholar y EBSCO Information Services, en marzo y abril de 2022. **Resultados y discusión:** se varios efectos de los antipsicóticos en las diferentes etapas de la esquizofrenia, y este grupo de fármacos reduce los síntomas psicóticos además de mejorar el estado de ánimo y reducir los trastornos del sueño. Se dividen en dos grupos: típicos y atípicos, se diferencian según la aparición de efectos adversos. Estos incluyen ácido ascórbico, Erythrina velutin, ácido alfa-lipoico, beta-cariofileno, palmitato de paliperidona, aripiprazol, lumateperona, cannabidiol. **Consideraciones finales:** en estudios con animales, la suplementación con ácido ascórbico fue eficaz para prevenir el daño oxidativo y la pérdida sensoriomotora, y el beta-cariofileno tuvo un efecto antipsicótico y revirtió los cambios de comportamiento; es de interés hacer estudios en humanos para ver si estos efectos se pueden reproducir en las personas. El ácido alfa-lipoico se puede utilizar como terapia complementaria a los antipsicóticos atípicos, lo que provoca una reducción de los síntomas negativos y la agitación psicomotora y una mejora de las funciones cognitivas. El aripiprazol es una buena alternativa para pacientes obesos o con trastornos metabólicos, sin embargo, tiene un mayor costo económico. La lumateperona es una opción para el tratamiento integral de la esquizofrenia.

Palabras clave: Esquizofrenia; Medicamentos; Terapéutica.

1. Introdução

A esquizofrenia é um acometimento mental marcado por sinais e sintomas que afetam de forma direta a integração social do indivíduo em todas as faixas etárias. Tais manifestações incluem, principalmente, alucinações, confusão mental, distúrbios da fala, mudanças afetivas e deturpação do pensamento e da percepção. Dessa forma, a pessoa que apresentar esses sintomas por pelo menos trinta dias em um semestre pode ser diagnosticada como esquizofrênica (Carteri et al., 2020). Estima-se que, de toda a população mundial, vinte e sete milhões de pessoas são portadoras de esquizofrenia (Costa et al., 2017). Ademais, esse transtorno psiquiátrico não apresenta distinção entre raça, cor ou sexo e, geralmente, manifesta-se entre os 15 e 54 anos (Wanderley et al., 2019).

O tratamento da esquizofrenia tem como uma de suas bases a farmacoterapia. Atualmente, os fármacos utilizados nesses acompanhamentos são os antipsicóticos de primeira geração e de segunda geração que apresentam boas evidências na modulação dos sinais e sintomas (Okpataku et al., 2017). O mecanismo de ação de tais medicamentos consiste no bloqueio dos receptores de dopamina D2, uma vez que, fisiologicamente, os pacientes apresentam uma hiperfusão

dopaminérgica (Ferreira et al., 2016). Contudo, apesar de os antipsicóticos atualmente disponíveis no mercado mitigarem a apresentação e recorrência de grande parte dos sintomas, quase metade dos pacientes que fazem o uso correto da medicação ainda sofrem com as manifestações da doença (Wanderley et al., 2019).

É válido enfatizar que a Assistência Farmacêutica e Ciência e Tecnologia é um dos eixos preconizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) para o exercício pleno da assistência em saúde (Leite et al., 2018). Porém, é possível observar que após o advento da Lei nº 9.787/99 que estabelece o medicamento genérico os investimentos em pesquisas de novos fármacos caíram consideravelmente no Brasil (Lobato et al., 2019). Sendo assim, fica evidente que os tratamentos medicamentosos de doenças tão relevantes como a esquizofrenia necessitam de novos estudos por parte da indústria farmacêutica (Dias et al., 2020).

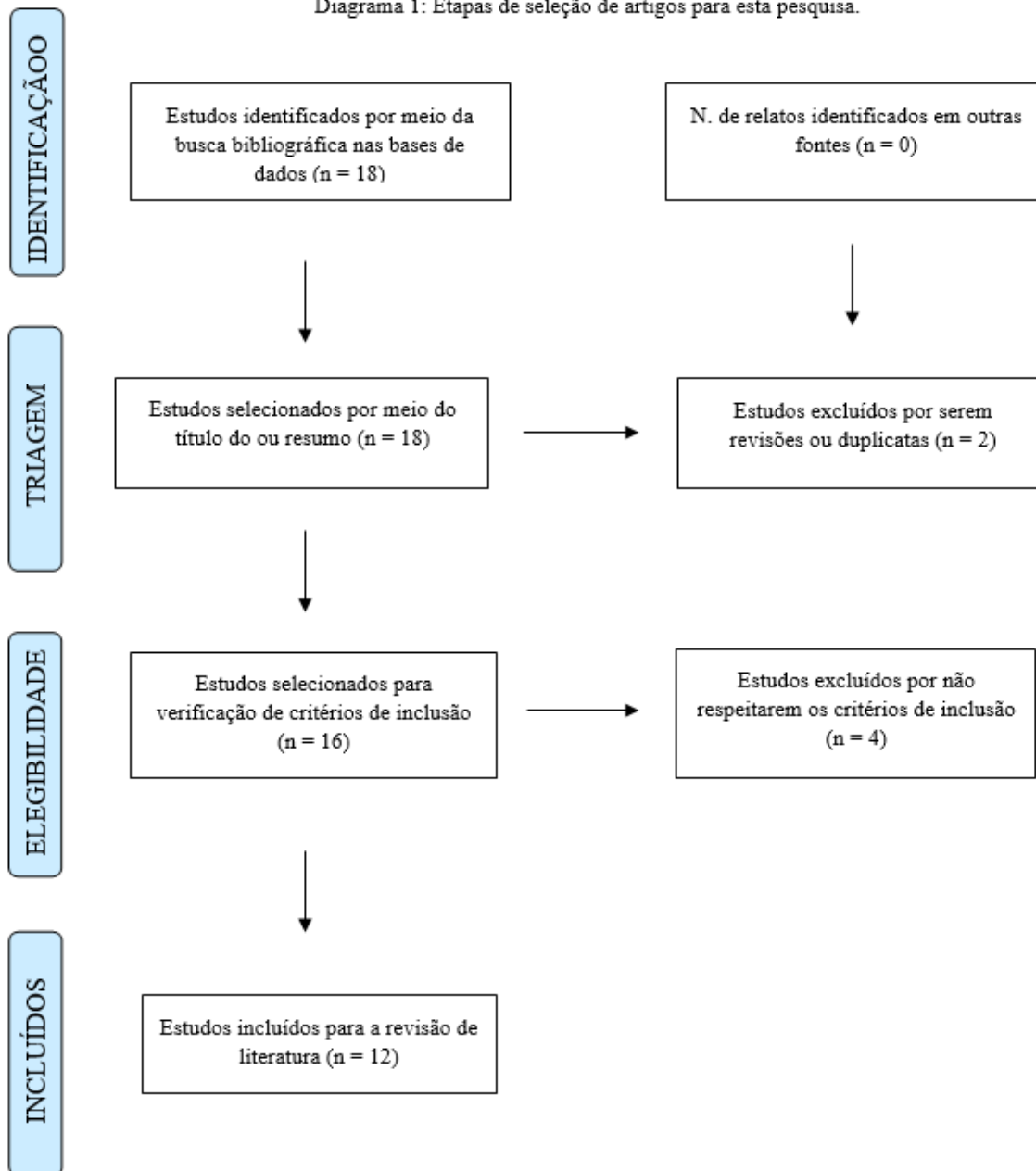
Portanto, o presente estudo tem por finalidade avaliar as presentes pesquisas que visam o desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento da esquizofrenia, por meio de uma revisão bibliográfica sobre o assunto, uma vez que é de suma importância garantir a assistência e o melhor tratamento às pessoas com esquizofrenia. Além disso, tem por objetivo observar as pesquisas brasileiras no que permeia o desenvolvimento farmacológico do país que é de extrema relevância para a população como um todo.

2. Metodologia

Trata-se de uma pesquisa descritiva do tipo revisão integrativa da literatura, que buscou responder quais as novas possibilidades terapêuticas farmacológicas para o tratamento da esquizofrenia. A pesquisa foi realizada através do acesso online nas bases de dados *National Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Google Scholar e EBSCO *Information Services*, nos meses de março e abril de 2022. Para a busca das obras foram utilizadas as palavras-chaves presentes nos descritores em Ciências da Saúde (DeCS): em português: “Terapia farmacológica”, “esquizofrenia”, “tratamento”, “farmacologia” e em inglês, “pharmacological therapy”, “schizophrenia”, “treatment”, “pharmacology”. Faz-se válido ressaltar que foram utilizados os operadores booleanos em associação às palavras supracitadas.

Como critérios de inclusão, foram considerados artigos originais, que abordassem o tema pesquisado e permitissem acesso integral ao conteúdo do estudo, publicados no período de 2015 a 2022, em inglês e português. O critério de exclusão foi imposto naqueles trabalhos que não estavam em inglês ou português, que não tinham passado por processo de Peer-View e que não se relacionassem com a temática proposta. A estratégia de seleção dos artigos seguiu as seguintes etapas: busca nas bases de dados selecionadas; leitura dos títulos de todos os artigos encontrados e exclusão daqueles que não abordavam o assunto; leitura crítica dos resumos dos artigos e leitura na íntegra dos artigos selecionados nas etapas anteriores. Após leitura criteriosa das publicações, 6 artigos não foram utilizados devido aos critérios de exclusão. Assim, totalizaram-se 12 artigos científicos para a revisão integrativa da literatura, com os descritores apresentados acima, conforme elucidado pelo Diagrama 1.

Diagrama 1: Etapas de seleção de artigos para esta pesquisa.



Fonte: Autores, 2022.

3. Resultados e Discussão

Após realizar a leitura e análise das possibilidades de novas possibilidades farmacológicas para o tratamento de esquizofrenia, foi realizada a interpretação de sentidos buscando a leitura compreensiva de todas as ações e achados principais. Ademais, foi possível elencar os seguintes núcleos de sentidos, a saber: 1) Efeitos dos antipsicóticos na esquizofrenia e 2) Principais achados acerca dos tratamentos farmacológicos - ácido ascórbico, *erythrina velutina*, ácido alfa-lipóico, beta-cariofileno, palmitato de paliperidona, aripiprazol, lumateperona e canabidiol.

3.1 Efeitos dos antipsicóticos na esquizofrenia

São vários os efeitos dos antipsicóticos nas diferentes fases da esquizofrenia (pré-mórbida, prodrômica, progressão e estabilização). De acordo com Pinto (2018), eles são terapêuticas comuns a vários transtornos mentais como a esquizofrenia,

transtorno bipolar e outros transtornos psicóticos. Este grupo de fármacos reduz os sintomas psicóticos para além de melhorar o humor e reduzir distúrbios de sono. Eles se dividem em dois grupos: os típicos e os atípicos, e diferenciam-se de acordo com a ocorrência de efeitos adversos. Os primeiros antipsicóticos (como haloperidol) geram efeitos extra-piramidais (como tremores), e são chamados de típicos. Já os que não geram tremores ou efeitos extra-piramidais são antipsicóticos atípicos (clozapina). Ademais, é válido diferenciar que os principais sintomas da síndrome positiva (sintomas positivos) são alucinações e delírios e da síndrome negativa (sintomas negativos) são o embotamento afetivo e a pobreza do discurso (Pinto, 2018).

A autora ainda ressalta que na fase aguda o objetivo é a redução dos sintomas psicóticos, bem como controle do desequilíbrio comportamental, já na fase estável, o tratamento tem o objetivo de prosseguir com o controle dos sintomas aliando a terapêutica não-farmacológica de forma a promover a recuperação do doente; em todas as fases é necessário ter em atenção os efeitos adversos e o seu impacto na adesão à terapêutica.

3.2 Principais achados acerca dos tratamentos farmacológicos: ácido ascórbico, erythrina velutina, ácido alfa-lipóico, beta-cariofileno, palmitato de paliperidona, aripiprazol, lumateperona, canabidiol

Em relação ao ácido ascórbico, estudo de Supp (2018) concluiu que a suplementação de ácido ascórbico foi capaz de prevenir danos oxidativos a lipídeos e proteínas. Além disso, foi observada também uma prevenção na perda sensorio motora, além da manutenção das enzimas antioxidantes e citocinas pró e anti-inflamatórias dentro de parâmetros fisiológicos. Estes resultados mostram que o ácido ascórbico pode ser um importante alvo terapêutico na esquizofrenia podendo auxiliar na melhora da qualidade de vida do paciente esquizofrênico (Supp, 2018).

O estudo de Dias (2018) demonstrou que o extrato etanólico padronizado de *erythrina velutina* (fitoterápico) conseguiu reverter os efeitos da cetamina (anestésico) em todas as doses, dessa forma prevenindo sintomas negativos semelhantes à esquizofrenia. Portanto, o estudo promoveu uma nova perspectiva do uso do extrato etanólico de *Erythrina velutina* para o tratamento da esquizofrenia.

Segundo Menezes (2019), o uso contínuo do ácido alfa-lipóico (ALA), como terapia adjuvante a antipsicóticos atípicos, conseguiu respostas terapêuticas similares aos estudos experimentais. Os resultados positivos referentes à funcionalidade cognitiva (memória de trabalho e funções executivas), assim como a diminuição de metabólitos relacionados ao estresse oxidativo estiveram presentes nos dois tipos de investigação metodológica. A redução da frequência de sintomas negativos, e de agitação psicomotora, apesar de também terem sido observados nos estudos experimentais, representou uma importante evidência terapêutica. Os sintomas negativos possuem fortes características intersubjetivas, e são de difícil resposta com o uso de antipsicóticos atuais (Menezes, 2019).

Segundo a pesquisa de Clemente (2019), os dados sugeriram que o beta-cariofileno possui ação sobre o sistema nervoso central, apresentando efeito tipo antipsicótico, uma vez que o tratamento com essa droga mostrou resultados significativos em modelos animais de esquizofrenia induzida por cetamina. Ademais, o beta-cariofileno reverteu alterações comportamentais semelhantes à esquizofrenia induzidas pela cetamina, como alucinações e delírios.

Em relação à eficácia do palmitato de paliperidona, concluiu-se que tal fármaco: é tão eficaz e seguro quanto a risperidona para o tratamento de esquizofrenia, exceto que provoca menor taxa de sintomas extrapiramidais (efeitos adversos); é similar ao decanoato de haloperidol injetável de uso prolongado (APG-IEP) nos vários desfechos de eficácia e segurança terapêutica; tem mortalidade similar à de outros antipsicóticos injetáveis de uso prolongado e é similar ao decanoato de haloperidol nos desfechos de eficácia e segurança para o tratamento de esquizofrenia, inclusive no risco de eventos adversos de sintomas extrapiramidais do tipo discinesias tardias e parkinsonismo, exceto que palmitato de paliperidona tem menor

incidência de acatisia. Portanto, o palmitato de paliperidona não é clinicamente mais vantajoso que decanoato de haloperidol (tecnologia disponível no SUS) (Barbosa et. al., 2020).

Ademais, estudo de Barbosa et. al. (2020) mostrou que a aripirazol tem menor risco de efeitos adversos metabólicos (ganho de peso, transtorno hiperglicêmico e dislipidemia) com perfil de eficácia similar à risperidona. O autor também salientou que no contexto brasileiro, o aripirazol é custo-efetivo, com incremento de custos, quando comparado a clorpromazina e haloperidol. Se comparado a quetiapina e ziprasidona, é custo efetivo, com economia de recursos financeiros, porém, é menos custo-efetivo que risperidona e olanzapina.

Outrossim, a lumateperona se mostrou promissora em beneficiar o tratamento de pacientes com esquizofrenia, na medida em que apresentou, nos estudos, menos efeitos colaterais do que os antipsicóticos vigentes. Obteve pouca incidência de sintomas extrapiramidais, e uma maior cobertura dos sintomas negativos, positivos e das alterações cognitivas. Além disso, o fármaco foi capaz de tratar os sintomas positivos, negativos e disfunções cognitivas característicos da esquizofrenia, consolidando-se assim uma opção ao tratamento da esquizofrenia e de possibilidade de uso abrangente (Vasconcellos et. al., 2021).

Por fim, o estudo de Salustiano (2022) com o canabidiol apresentou algumas vantagens: causou expressivamente menos efeitos extrapiramidais que a amilsulpirida, além de não demonstrar prejuízo para funções hepáticas e/ou cardíacas. Somado a estes resultados de relevância clínica, uma medição da concentração de anandamida no soro evidenciou que os níveis de alucinações visuais foram mais elevados nos indivíduos que receberam canabidiol. Ademais, neste estudo não foi observado interação significativa do canabidiol com receptores de neurotransmissores envolvidos na neurobiologia da esquizofrenia, como a dopamina e o glutamato, demonstrando que a terapêutica poderia favorecer as células gliais.

No entanto, as descobertas embasam os estudos clínicos de avaliação da segurança de uso e da eficácia do canabidiol no tratamento ou na prevenção de esquizofrenia, em andamento em vários países, com número reduzido de participantes (Blessing et al., 2015). Ainda há problemas a resolver antes do uso mais amplo do canabidiol. Um deles é sua baixa biodisponibilidade (extensão e velocidade com que um medicamento é absorvido pelo organismo e chega ao local de sua ação), o que faz com que altas doses sejam necessárias (Vry, 2019; Campos et al., 2016).

4. Considerações Finais

Nos modelos animais de esquizofrenia induzidos por cetamina, a suplementação de ácido ascórbico foi eficaz na prevenção de danos oxidativos e da perda sensorio motor, sendo um ativo interessante para melhorar a qualidade de vida do paciente esquizofrênico. Já o beta-caroteno apresentou efeito antipsicótico e reverteu as alterações comportamentais. Em ambos os casos, é de interesse que se faça estudos em humanos a fim de averiguar se tais efeitos podem ser reproduzidos em pessoas. Os sintomas negativos da esquizofrenia são de difícil tratamento com o uso de antipsicóticos atuais, no entanto, com o uso extrato etanólico de *Erythrina velutina* foi possível preveni-los, enquanto o ácido alfa- lipóico, quando usado como terapia adjuvante aos antipsicóticos atípicos, demonstrou redução de sintomas negativos e agitação psicomotora, além de melhora do estresse oxidativo e da funcionalidade cognitiva.

O palmitato de paliperidona não apresenta vantagens em relação ao decanoato e ao haloperidol. Já o aripirazol apresenta menos efeitos adversos metabólicos e perfil de eficácia similar, no entanto, seu custo é mais elevado. Sendo assim, o aripirazol é uma alternativa interessante para pacientes obesos ou com distúrbios metabólicos como hiperglicemia e dislipidemia, devendo-se sempre levar em conta as condições financeiras do paciente para que o tratamento seja continuado de forma adequada. Por fim, a lumateperona apresentou menos efeitos adversos, além de ser capaz de tratar sintomas positivos, negativos e disfunções cognitivas. Dessa forma, trata-se de uma opção ao tratamento abrangente da esquizofrenia.

Os estudos abordados nesta pesquisa mostram resultados promissores das substâncias testadas. No entanto, ainda há uma carência de estudos, seja no desenvolvimento de novos fármacos, reposicionamento dos já comercializados ou substâncias adjuvantes na terapêutica da esquizofrenia. Ademais, novos medicamentos são necessários para sanar as deficiências dos atuais, que tratam de modo satisfatório os delírios e as alucinações, mas têm pouco efeito sobre a redução da interação social e a perda cognitiva.

Referências

- Barbosa, A. M., et al. (2020). Eficácia, segurança e efetividade comparada de Palmitato de Paliperidona e outros antipsicóticos injetáveis de efeito prolongado para tratamento de esquizofrenia: revisão rápida de evidências. *Revista Científica da Escola Estadual de Saúde Pública de Goiás*, 6 (2), 12-18.
- Barbosa, A. M., et al. (2020). Tratamento com aripiprazol para esquizofrenia no contexto do sistema único de saúde em goiás: análise de impacto orçamentário e revisão de estudos de análise de custo-utilidade. *Revista Científica Da Escola Estadual De Saúde Pública De Goiás*, 6 (3), 1-9.
- Blessing, E. M., et al. (2015). Cannabidiol as a potential treatment for anxiety disorders. *J. Am. Soc. Exp. Neurother*, 12 (8), 825–836.
- Campos, A. C., et al. (2016). Cannabidiol, neuroprotection and neuropsychiatric disorders. *Pharmacological Research*, 112 (7), 119- 127.
- Carteri, R. B., et al. (2020). Um olhar mais atento à epidemiologia da esquizofrenia e de transtornos mentais comuns no Brasil. *Dementia & Neuropsychologia*, 14 (3), 283-289.
- Clemente, D. C. S. (2019). *Estudo do efeito do beta-cariofileno no modelo de esquizofrenia induzida por cetamina em camundongos*. Dissertação de Mestrado em Farmacologia – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 1-105.
- Costa, M. X., et al. (2017). Associação do tratamento espiritual ao tratamento farmacológico como tratamento integrativo em pacientes esquizofrênicos. *Revista Brasileira de Ciências da Vida*, 11 (5).
- Dias, K. C. F. (2018). *Estudo de efeito do modelo anti-extrato etanólico de Erythrina modificado de Erythrinautina Willd em modelo esquizofrenia em camundongos cetamina*. Tese de Doutorado em Biotecnologia - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 1-69.
- Dias, P., et al. (2020). Bem-estar, qualidade de vida e esperança em cuidadores familiares de pessoas com esquizofrenia. *Revista Portuguesa de Enfermagem de Saúde Mental*, 6 (23).
- Ferreira, T. D. J. N., et al. (2016). Utilização de antipsicóticos na esquizofrenia em diferentes espaços assistenciais da saúde mental. *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde*, 7 (1), 17-20.
- Leite, S. N., et al. (2018). Ciência, Tecnologia e Assistência Farmacêutica em pauta: contribuições da sociedade para a 16ª Conferência Nacional de Saúde. *Ciência & Saúde Coletiva*, 23 (12), 4259-4268.
- Lobato, A. O. C., et al. (2019). A inovação e a proteção da propriedade intelectual no Brasil: análise da dependência nacional da tecnologia farmacêutica estrangeira. *Revista GEINTEC*, 9 (1), 4819-4834.
- Menezes, C. E. S. (2019). *Reposicionamento do ácido alfa-lipóico na esquizofrenia aberto: ensaio clínico*. Tese de Doutorado em Farmacologia – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 1-45.
- Okpataku, C. I., et al. (2017). Psychotropic prescriptions for the treatment of schizophrenia in an outpatient clinic. *Trends in Psychiatry and Psychotherapy*, 39 (3), 165-172.
- Pinto, A. R. N. (2018). *Relatórios de Estágio e Monografia “Esquizofrenia: Patologia e Estratégias Terapêuticas*. Tese de Doutorado da Universidade de Coimbra, 1-78.
- Salustiano, R. L. C., et al. (2022). Canabidiol: aspectos gerais e aplicações farmacológicas. *Conjecturas*, 22 (2), 1157-1179.
- Supp, A. D. (2018). *Efeito da suplementação de ácido ascórbico em um modelo animal de esquizofrenia induzido por Cetamina*. Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, da Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC, 1-76.
- Vasconcellos, B. C., et al. (2021). Benefícios do uso da Lumateperona no tratamento da Esquizofrenia em relação às terapias convencionais Benefits of using Lumateperone in the treatment of Schizophrenia compared to conventional therapies. *Brazilian Journal of Health Review*, 4 (6), 27081-27085.
- Vry, S. V. (2019). *Evidências científicas da associação de canabidiol na ansiedade, depressão e esquizofrenia*. Tese de Mestrado em Farmacologia do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), 1-112.
- Wanderley, D. L. S. et al. (2019). Evidências dos benefícios da terapia cognitivo-comportamental associada ao tratamento farmacológico da esquizofrenia: revisão sistemática. *Revista Baiana de Saúde Pública*, 43 (8), 666-684.