

REVISÃO INTEGRATIVA SOBRE UTILIZAÇÃO A QUETIAPINA PARA O TRATAMENTO DE ESQUIZOFRENIA

DOI: 10.48140/digitaleditora.2020.001.26

26

RESUMO

Objetivos: O presente trabalho tem como objetivo buscar informações sobre ação da quetiapina no tratamento da esquizofrenia, suas vantagens em relação aos demais tratamentos e seus efeitos colaterais e reações adversas mais importantes.

Métodos: Trata-se de uma revisão bibliográfica do tipo integrativa, realizada por meio de um levantamento de literatura. A coleta de dados acerca da temática desta pesquisa foi através de um levantamento bibliográfico na coleção da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). O estudo foi realizado considerando artigos completos referentes à pesquisa (Tratamento farmacológico da esquizofrenia com quetiapina), idioma (português e inglês), tempo do artigo (artigos publicados nos últimos 5 anos, 2015 a 2020).

Resultados: Os estudos mostraram informações mais novas a respeito das ações terapêuticas, vantagens e desvantagens do uso da quetiapina no tratamento da esquizofrenia.

Conclusão: A esquizofrenia é uma psicose complexa, cujo diagnóstico e tratamento exige uma extensa avaliação clínica e acompanhamento permanente do paciente. O tratamento vai depender da reação de cada indivíduo.

Dglane Stefany Uchôa Teixeira

Graduanda em Farmácia pela AESPI – Ensino Superior do Piauí
Teresina – Piauí



<https://orcid.org/0000-0002-5735-3435>

João Wilker Feitoza Santos

Graduando em Farmácia pela AESPI – Ensino Superior do Piauí
Teresina – Piauí



<https://orcid.org/0000-0001-9631-4466>

Mara Layanne da Silva Félix

Farmacêutica, Mestre e Professora Assistente da Faculdade AESPI – Ensino Superior do Piauí
Teresina – Piauí



<https://orcid.org/0000-0002-6701-0436>

PALAVRAS-CHAVES: Esquizofrenia. tratamento farmacológico. Quetiapina

INTEGRATIVE REVIEW ON THE USE OF QUETIAPINE FOR THE TREATMENT OF SCHIZOPHRENIA

DOI: 10.48140/digitaleditora.2020.001.26

26

ABSTRACT

Objectives: This study aims to seek information on the action of quetiapine in the treatment of schizophrenia, its advantages over other treatments and its side effects and most important adverse reactions.

Methods: This is an integrative literature review, carried out through a literature survey. The collection of data on the theme of this research was through a bibliographic survey in the collection of the Virtual Health Library (VHL). The study was conducted considering complete articles related to the research (Pharmacological treatment of schizophrenia with quetiapine), language (Portuguese and English), time of the article (articles published in the last 5 years, 2015 to 2020).

Results: Studies have shown newer information regarding therapeutic actions, advantages and disadvantages of using quetiapine in the treatment of schizophrenia.

Conclusion: Schizophrenia is a complex psychoenfermity, the diagnosis and treatment of which requires extensive clinical evaluation and permanent monitoring of the patient. Treatment will depend on the reaction of each individual

Recebido em: 30/11/2020
Aprovado em: 10/12/2020
Conflito de Interesse: não
Suporte Financeiro: não houve

KEYWORD: Schizophrenia. pharmacological treatment. Quetiapine



INTRODUÇÃO

A Esquizofrenia é conhecida como uma das psicopatologias mais graves e desafiadoras. É definida como uma síndrome clínica complexa que compreende manifestações psicopatológicas variadas de pensamento, percepção, emoção, movimento e comportamento (OLIVEIRA; FACINA; JUNIOR, 2012).

Esta psicose crônica tem caráter idiopático, ou seja, não apresenta uma causa específica, embora fatores genéticos, psicossociais e de neurodesenvolvimento estejam associados ao desenvolvimento desse transtorno psiquiátrico (GABBARD, 2016; SADOCK et al. 2017).

Os transtornos mentais acometem mais de 21 (vinte e um) milhões de pessoas no mundo, segundo a OMS. Estes transtornos apresentam índices baixos de mortalidade, porém causam considerável impacto em termos de morbidade, prejuízos funcionais e baixa qualidade de vida (SILVEIRA et al., 2011).

A intervenção terapêutica principal para os portadores de esquizofrenia se dá por meio de fármacos denominados de antipsicóticos. Sobre estes, a quetiapina é um antipsicótico atípico derivado da dibenzotiazepina que tem sido amplamente prescrito para o tratamento da esquizofrenia, desde 1997 (MIODOWNIK; LERNER, 2006).

Apesar dessa similaridade química, a administração de quetiapina não necessita do mesmo padrão de monitorização sanguínea para prevenção da neutropenia e da agranulocitose indispensável para o emprego terapêutico da clozapina, outro psicótico amplamente prescrito (OLIVEIRA, 2000).

A quetiapina surgiu com a proposta de tratamento para esquizofrenia com menos efeitos colaterais do que seus antecessores, como a risperidona, que causava a depressão do sistema nervoso central, ou seja, o paciente diminuía os surtos psicóticos, mas rebaixava toda função cognitiva com perda de raciocínio lógico, inclusive de sociabilidade (SILVEIRA, 2011).

Os antipsicóticos atípicos podem apresentar outros efeitos adversos. Entre os mais importantes estão àqueles relacionados ao sistema nervoso central e autônomo, ao sistema endócrino e ao sistema cardiovascular, assim como distúrbios metabólicos (ganho de peso, hiperlipidemia, resistência à insulina e diabetes mellitus tipo 2) (BARCELOS et al., 2014).

O fumarato de quetiapina apresenta uma farmacocinética muito desfavorável quando administrada por via oral, no seu efeito de primeira passagem, ou seja, o metabolismo hepático consome de 90

a 93% da droga. Como solução para esse problema o medicamento é administrado em doses maiores e em uma menor frequência para ter uma resposta “mantida”, buscando-se uma concentração plasmática mínima para que o efeito terapêutico seja mantido.

Diante do exposto, este trabalho tem como objetivo buscar informações sobre ação da quetiapina no tratamento da esquizofrenia, suas vantagens em relação aos demais tratamentos e seus efeitos colaterais e reações adversas mais importantes.

METODOLOGIA

TIPO DE ESTUDO

Trata-se de uma revisão bibliográfica do tipo integrativa, realizada por meio de um levantamento de literatura, onde foram utilizadas fontes secundárias referentes à temática do trabalho, a fim de responder à seguinte problemática: “Quais são as principais ações farmacológicas da quetiapina que justifiquem sua ampla utilização no tratamento da esquizofrenia?”.

Neste estudo adotou como estratégia metodológica a revisão integrativa, pois é a mais ampla abordagem metodológica referente às revisões, permitindo a inclusão de pesquisas experimentais e não-experimentais para uma compreensão completa do assunto pesquisado (SILVA, SOUSA e CARVALHO, 2010).

COLETA DE DADOS

Para a realização desta pesquisa foi realizado um levantamento bibliográfico na coleção da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando como estratégia de busca a associação das palavras-chave quetiapina e esquizofrenia. Foram considerados os artigos nas línguas inglesa e portuguesa publicados os últimos cinco anos.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DE ESTUDOS

Os critérios de inclusão para o uso dos estudos serão artigos completos referentes à pesquisa (Tratamento farmacológico da esquizofrenia com quetiapina), idioma (português e inglês), tempo do artigo (artigos publicados nos últimos 5 anos, 2015 a 2020), disponíveis na íntegra na base de dados. Os critérios de exclusão são os artigos que não se enquadrarem nos critérios de inclusão.

ANÁLISE DOS DADOS

Após a conclusão da coleta de dados, o objetivo e os resultados de todas as pesquisas foram analisados para se obter o ponto de partida e os resultados que melhor confirmem o tema da pesquisa. Em seguida, todos os materiais selecionados foram lidos e as principais informações coletadas para se estabelecer uma compreensão do tema de pesquisa.

RESULTADOS

De acordo com a metodologia pré-estabelecida, foram encontradas 40 publicações. Destas, após a leitura dos resumos e obedecendo aos critérios de inclusão, restaram 8 publicações que se enquadraram perfeitamente nos objetivos da pesquisa.

No **Quadro 1**, as pesquisas estão discriminadas quanto ao título, autores, ano de publicação, periódico e tipo de estudo.

Os artigos em questão demonstram a relevância dos estudos, todos publicados em periódicos internacionais. Os tipos de estudos também variam, sendo quatro pesquisas experimentais, um ensaio clínico randomizado, uma revisão sistemática e duas revisões retrospectivas. As pesquisas também são recentes, pois optando-se por um recorte temporal de cinco anos, tem-se o objetivo de obter informações mais novas a respeito das ações terapêuticas, vantagens e desvantagens do uso da quetiapina no tratamento da esquizofrenia. O **Quadro 2** sintetiza a distribuição dos de publicação dos estudos.

Quadro 01. Artigos levantados na coleção da Biblioteca Virtual em Saúde sobre os efeitos da Quetiapina no tratamento da esquizofrenia.

Título	Autores	Ano	Periódico	Tipo de estudo
Cost of Relapse Management in Patients with Schizophrenia in Italy and Spain: Comparison Between Lurasidone and Quetiapine XR	RESTELI, U.; GARCIA-GONI, M.; LEW-STAROWICZ, M. et al.	2020	Clinical Drug Investigation	Pesquisa experimental
The therapeutic effect of quetiapine on cognitive impairment associated with 5-HT1A presynaptic receptor involved schizophrenia	HAN, D.; SHI, S.; LUO, H.	2019	Journal of Integrative Neuroscience	Pesquisa experimental
Long-Term Antipsychotic Effectiveness in First Episode of Psychosis: A 3-Year Follow-Up Randomized Clinical Trial Comparing Aripiprazole, Quetiapine, and Ziprasidone.	GÓMEZ-REVUELTA, M.; PELAYO-TERÁN, J. M.; JUNCAL-RUIZ, M. et al.	2018	International Journal of Neuropsychopharmacology	Ensaio clínico randomizado
Hospitalization outcomes in patients with schizophrenia after switching to lurasidone or quetiapine: a US claims database analysis.	NEWCOMER, J. W.; NG-MAK, D.; RAJAGOPALAN, K.; LOEBEL, A.	2018	BMC Health Services Research	Estudo de coorte retrospectivo
Pharmacokinetic evaluation of quetiapine fumarate controlled release hybrid hydrogel: a healthier treatment of schizophrenia	AKHLAQ, M.; MARYAN, F.; ELAISSARI, A. et al.	2018	Drug Delivery	Pesquisa experimental

Did FDA Decisionmaking Affect Anti- Psychotic Drug Prescribing in Children? A Time-Trend Analysis	WANG, B.; FRANKLIN, J. M.; EDDINGS, W. et al.	2016	PLOS one journal	Estudo retrospectivo
Quetiapine Ameliorates Schizophrenia-Like Behaviors and Protects Myelin Integrity in Cuprizone Intoxicated Mice: The Involvement of Notch Signaling Pathway	WANG, H.; LIU, G.; ZHANG, R. et al.	2016	International Journal of Neuropsychopharmacology	Pesquisa experimental
Quetiapine immediate release v. placebo for schizophrenia: systematic review, meta-analysis and reappraisal	HUTTON, P.; TAYLOR, P. J.; MULLIGAN, L.; TULLY, S.; MONCRIEFF, J.	2015	The British Journal of Psychiatry	Revisão sistemática/meta-análise

Fonte: Dados da pesquisa, 2020.

Quadro 02. Ano de publicação dos artigos selecionados.

Ano de publicação	Nº de artigos
2020	1
2019	1
2018	3
2016	2
2015	1

Fonte: Dados da pesquisa, 2020.

A Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) foi estabelecida em 1998 como modelo, estratégia e plataforma operacional de cooperação técnica da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) para gestão da informação e conhecimento em saúde na Região AL&C. A BVS é uma Rede de Redes construída coletivamente e coordenada pela BIREME. É desenvolvida, por princípio, de modo descentralizado, por meio de instâncias nacionais (BVS Argentina, BVS Brasil etc.) e redes temáticas de instituições relacionadas à pesquisa, ensino ou serviços (BVS Enfermagem, BVS Ministério da Saúde etc.). A coleção de fontes de informação do portal é composta por dados de bases bibliográficas como LILAS, MEDLINE e outras. O Quadro 3 traz as informações sobre as bases de dados de onde os artigos da pesquisa foram retirados.

Quadro 02. Ano de publicação dos artigos selecionados.

Bases de dados	Nº de artigos
MEDLINE	8

Fonte: Dados da pesquisa, 2020.

Todos os artigos selecionados para a pesquisa, que se enquadraram nos critérios de inclusão, procedem da base MEDLINE. MEDLINE é uma base de dados da literatura internacional da área médica e biomédica, produzida pela National Library of Medicine, USA- NLM, que contém referências bibliográficas e resumos de mais de 4.000 títulos de revistas publicadas nos Estados Unidos e em outros 70 países. Portanto, trata-se de uma base de extrema importância para a área médica.

DISCUSSÃO

Restelli et al. (2020) avaliaram o custo do tratamento após a recaída de pacientes com esquizofrenia na Itália e na Espanha, comparando os pacientes que estavam em tratamento com a o fumarato de quetiapina XR com pacientes em tratamento com lurasidona. O objetivo desse estudo era avaliar se os serviços de saúde desses países tinham dados econômicos sobre o custo do tratamento dessas recaídas. Os autores concluíram que a probabilidade de haver recaídas com uso de quetiapina foi de 33,6%, já para a lurasidona a probabilidade foi de 23,7%, porém os autores reconheceram a limitação do estudo, pois há carência de dados nos sistemas de saúde dos países onde ocorreu a pesquisa.

Han, Shi e Luo (2019) realizaram um experimento para avaliar a atividade da quetiapina (antipsicótico atípico) nos receptores de serotonina do tipo 5-HT_{1A} pré-sinápticos em ratos modelo CIAS induzidos com quetiapina sozinha e ou com a quetiapina combinada com um agonista/antagonista dos receptores pré-sinápticos 5-HT_{1A}. Existe a hipótese de que a serotonina melhora a função cognitiva por meio da potencialização da proteína quinase A PKA nos neurônios do hipocampo. A PKA é inibida pela ativação dos receptores 5-HT_{1A} pós-sinápticos que são ativados pelas receptores 5-HT_{1A} pré-sinápticos localizados no núcleo da rafe. Os autores concluíram que houve aumento da atividade da PKA após a administração de uma única dose de quetiapina e melhora das percepções cognitivas dos animais em experimentação, corroborando com a hipótese de regulação dos receptores 5-HT_{1A} pré-sinápticos.

Gómez-Revuelta et al. (2018) realizaram um ensaio clínico randomizado para avaliar a eficácia antipsicótica a longo prazo, do aripripazol, quetiapina e ziprasidona. O objetivo do estudo foi comparar a atividade desses três antipsicóticos quanto à eficácia, riscos e benefícios. Participaram do estudo 202 pacientes, 78 tratados com aripripazol, 62 com quetiapina e 62 com ziprasidona. Os autores concluíram que houve uma maior taxa de descontinuação do tratamento em pacientes em uso de quetiapina (60 dias após o início do tratamento, em média) comparado com o aripripazol (462 dias em média) e ziprasidona (251 dias em média). O resultado negativo da quetiapina foi relacionado a menor eficácia e maiores relatos de efeitos colaterais.

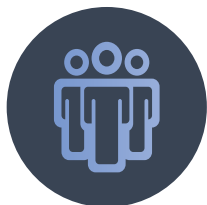
Newcomer et al. (2018) realizaram um estudo de coorte retrospectivo para avaliar e comparar as taxas de internação hospitalar, nos Estados Unidos, de pacientes com esquizofrenia que mudaram para uma monoterapia com quetiapina ou lurasidona. O estudo concluiu uma taxa modestamente maior de recaída em episódios de esquizofrenia para pacientes em tratamento com quetiapina em comparação com a lurasidona.

Akhaq et al. (2018) realizaram um experimento cujo objetivo era desenvolver uma formulação de quetiapina com hidrogel de liberação controlada sensível ao pH. O experimento também tinha como objetivo melhorar as características farmacocinéticas da quetiapina, de forma a controlar a liberação da droga, consequentemente, mantendo concentrações constantes da droga em pacientes em tratamento para esquizofrenia, depressão e ansiedade.

Wang et al. (2016) realizaram um estudo retrospectivo (2003 a 2009) nos Estados Unidos para avaliar a prescrição de antipsicóticos Olanzapina, quetiapina e ziprasidona após a aprovação pelo FDA (Food and Drug Administration) para uso em pediatria. O estudo revelou uma maior tendência de prescrição dos antipsicóticos olanzapina e quetiapina em comparação com a ziprasidona em pediatria, no período de tempo pesquisado.

Wang et al. (2016) testaram em experimento o efeito protetor da quetiapina sobre a mielina, isso porque sabe-se que a esquizofrenia pode estar relacionada com distúrbios na substância branca e comprometimento da mielina. Camundongos C57BR machos foram tratados com cuprizone 0,2% em relação ao peso para provocar a desmielinização. Depois foram tratados com quetiapina 10mg/Kg/dia. Os resultados indicaram que a quetiapina foi capaz de reduzir o comprometimento da mielina induzido pela cuprizone.

Hutton et al. (2015) realizaram uma revisão sistemática do tipo metanálise para avaliar a eficácia e os efeitos adversos da quetiapina de liberação imediata no tratamento da esquizofrenia. Os resultados da pesquisa levaram à conclusão de que a quetiapina de liberação imediata tem pequeno efeito benéfico sobre os sintomas psicóticos gerais ao longo de duas a doze semanas de tratamento, levando também a ganho de peso e sedação.



CONCLUSÃO

A esquizofrenia é uma psiquenfermidade complexa, cujo diagnóstico e tratamento exige uma extensa avaliação clínica e acompanhamento permanente do paciente. O tratamento vai depender da reação de cada indivíduo e sabe-se que a quantidade de antipsicóticos disponíveis no Brasil é pequena. A quetiapina é um antipsicótico de segunda geração, cujos resultados do estudo em questão mostraram ser uma medicação amplamente prescrita, com alguns efeitos colaterais, mas uma das opções para monoterapia da esquizofrenia. Vale ressaltar ainda a necessidade de mais avaliações, visto que o número de artigos que abordavam o assunto foi pequeno, para que se tenha uma visão mais ampla dos efeitos da quetiapina a longo prazo na estabilização de pacientes com esquizofrenia, seja como monoterapia ou em associação.

REFERÊNCIAS

- AKHLAQ, M.; MARYAN, F.; ELAISSARI, A.; et al. Pharmacokinetic evaluation of quetiapine fumarate controlled release hybrid hydrogel: a healthier treatment of schizophrenia. *Drug Delivery*, 25, n. 1, p. 916-927, 2018.
- ALVES, C. R. R.; SILVA, M. T. A. A esquizofrenia e seu tratamento farmacológico. *Estudos de Psicologia (Campinas)*, v. 18, n. 1. p. 18-22, 2001.
- BARCELOS, A. C.; TREIN, A. M.; SOUSA, G. S.; et al. Efeitos cardiotoxicos resultantes da interação da risperidona com diuréticos tiazídicos. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, v. 63, n. 4, p. 379-383, 2014.
- CFF- Conselho Federal de Farmácia. Serviços farmacêuticos diretamente destinados ao paciente, à família e à comunidade: Contextualização e arcabouço conceitual. Brasília: Conselho Federal de Farmácia, 2016.
- FALKAI, P. M.D.; Edith Pomarol-Clotet, M.D., Peter J. McKenna, M.B., Emmanuel Stip, M.D., Richard Williams, M.B., G. William MacEwan, M.D., et al., for the Clozapine an Risperidone Enhancement (CARE) Study Group.
- GABBARD, G.O. *Psiquiatria psicodinâmica na prática clínica*, 5. ed., Artmed, Porto Alegre, 2016.
- GÓMEZ-REVUELTA, M.; PELAYO-TERÁN, J. M.; JUNCAL-RUIZ, M.; et al. Long-Term Antipsychotic Effectiveness in First Episode of Psychosis: A 3-Year Follow-Up Randomized Clinical Trial Comparing Aripiprazole, Quetiapine, and Ziprasidone. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, v. 21, n. 12, p. 1090-1101, 2018.
- HAN, D.; SHI, S.; LUO, H. The therapeutic effect of quetiapine on cognitive impairment associated with 5-HT1A presynaptic receptor involved schizophrenia. *Journal of Integrative Neuroscience*, v. 18, n. 3, p. 245-251, 2019.
- HUTTON, P.; TAYLOR, P. J.; MULLIGAN, L.; TULLY, S.; MONCRIEFF, J. Quetiapine immediate release v. placebo for schizophrenia: systematic review, meta-analysis and reappraisal. *The British Journal of Psychiatry*, v. 206, p. 2060-2070, 2015.
- KATSCHNIG, H.- Quality of life in mental disorders: challenges for research and clinical practice. *World Psychiatry*, v., n. 3, p. 139-145, 2006.
- KOHEN, I.; KREMEN, N. A case report of quetiapine withdrawal syndrome in ageriatric patient. *World Journal of Biological Psychiatry*, v. 10, n. 4, p. 985-986, 2009.
- MATHIAS, Francielle Tatiana. CRF/PR 24612. Consulte a bula original. 2020.
- Disponível em: <<https://consultaremedios.com.br/hemifumarato-de-quetiapina/bula>>. Acesso em 11 set. 2020.
- MIODOWNIK, C.; LERNER, V. Quetiapine: efficacy, tolerability and safety in schizophrenia. *Expert Review of Neurotherapeutics*, v. 6, n. 7, p. 983-992, 2006.
- NEVES, Úrsula. Portal PEBMED.2020 Disponível em: <<https://pebmed.com.br/clozapina-e-a-melhor-droga-antipsicotica-para-o-tratamento-da-esquizofrenia/>>. Acesso em 11 set. 2020

- NEWCOMER, J. W.; NG-MAK, D.; RAJAGOPALAN, K.; LOEBEL, A. Hospitalization outcomes in patients with schizophrenia after switching to lurasidone or quetiapine: a US claims database analysis. *BMC Health Services Research*, v. 18, p. 243-254, 2018.
- OLIVEIRA, I. R. Antipsicóticos atípicos: farmacologia e uso clínico. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 22, p. 38-40, 2000.
- OLIVEIRA, R. M.; FACINA, P. C. B.R.; JUNIOR, A. C. S. A realidade de viver com esquizofrenia. *Revista Brasileira de Enfermagem*, v. 65, n. 2, p. 309-316, 2012.
- OLIVEIRA, C.; FREITAS, R. Instrumento Projetivo Para Implantação da Atenção Farmacêutica aos Portadores de Transtornos Psicossociais; Atendidos pelo Centro de Atenção Psicossocial. *SMAD- Revista Eletrônica Saúde Mental Álcool e Drogas*, v. 4, n. 2, p. 1-15, 2008.
- PULL, C. Diagnóstico da esquizofrenia: uma revisão. *Artmed*, Porto Alegre, p. 13-70, 2005.
- RESELLI, U.; GARCÍA-GOÑI, M.; LEW-STAROWICZ, M.; et al. Cost of Relapse Management in Patients with Schizophrenia in Italy and Spain: Comparison Between Lurasidone and Quetiapine XR. *Clinical Drug Investigation*, v. 40, p. 861-871, 2020.
- SADOCK, B. J.; SADOCK, V. A.; RUIZ, P. *Compêndio de psiquiatria: ciência do comportamento e psiquiatria clínica*, 11. ed., Artmed, Porto Alegre, 2017
- SILVA, R. C. B. Esquizofrenia: uma revisão. *Psicologia USP*, V. 17, N. 4, P. 63-285, 2006.
- SILVEIRA, M. S.; VARGAS, M. M.; REIS, F. P.; SILVA, P. Caracterização dos usuários com esquizofrenia e outros transtornos psicóticos dos centros de atenção psicossocial. *Caderno de Saúde Coletiva*, v. 19, n. 1, p. 27-32, 2011.
- SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein*, v. 8, n. 1, p. 102-106, 2010.
- THURSTONE, C.C.; ALAHI, P. A possible case of quetiapine withdrawal syndrome. *Journal of Clinical Psychiatry*, v. 61, n. 8, p. 602-603, 2000.
- VALLADA, Filho, H., & Busatto Filho, G. Esquizofrenia. In P. Almeida, L. Dractu& R. Laranjeira (Orgs.), *Manual de psiquiatria* (pp. 127-150). Rio de Janeiro: GuanabaraKoogan, 1996.
- VALLADA FILHO, H. P.; SAMAIA, H. Esquizofrenia: aspectos genéticos e estudos de fatores de risco. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 22, p. 2-4, 2000.
- WANG, B.; FRANKLIN, J. M.; EDDINGS, W.; et al. Did FDA Decisionmaking Affect Anti- Psychotic Drug Prescribing in Children? A Time-Trend Analysis. *PLOS one journal*, v. 11, n. 3, p. 1-12, 2016.
- WANG, H.; LIU, G.; ZHANG, R. et al. Quetiapine Ameliorates Schizophrenia-Like Behaviors and Protects Myelin Integrity in Cuprizone Intoxicated Mice: The Involvement of Notch Signaling Pathway. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, p. 1-12, 2016.