

O uso de canabidiol para tratamento alternativo de pacientes com esquizofrenia: uma revisão integrativa

The use of cannabidiol for alternative treatment of patients with schizophrenia: an integrative review

Húgo Cunha da Mata¹, Igor Ferreira Partata², Marina Pires Ferreira da Silva³, Giovana Celestino Gomes⁴, Jonatha Rospide Nunes⁵

RESUMO: *Introdução:* A esquizofrenia é definida como uma doença psiquiátrica crônica, caracterizada por distorções do pensamento, percepção e do afeto e que se associam a comportamentos sociais inadequados. Os pacientes esquizofrênicos podem apresentar três tipos de sintomas que podem ser positivos, negativos e sintomas cognitivos como déficits de atenção e memória. O tratamento é realizado com antipsicóticos, porém os efeitos adversos são responsáveis pela difícil adesão ao tratamento, então é nesse quesito que os estudos com o canabidiol vieram mostrar que não demonstra reações adversas, como, sintomas extra-piramidais, como também ter efeito sobre sintomas negativos. *Objetivo:* Tem como o intuito identificar e descrever os efeitos do Canabidiol no tratamento de pacientes esquizofrênicos, a partir de pesquisas experimentais nos de 2010 a 2019. *Material e Métodos:* A busca ocorreu nas bases de dados eletrônica Scientific Electronic Library Online (SciELO), Google Acadêmico, Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS) e Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (IBECS). A coleta de dados ocorreu em agosto de 2020. A amostra final desta revisão integrativa foi constituída de 5 artigos. *Resultados:* Foram encontrados diversos fatores que demonstraram que o Canabidiol tem grande potencial para uma terapêutica de diversas áreas de transtorno mental, com foco na esquizofrenia. *Conclusão:* Além disso deve ressaltar um número pequeno e limitado de estudos a respeito do CBD, mesmo sendo uma substância promissora.

ABSTRACT: *Introduction:* Schizophrenia is defined as a chronic psychiatric illness, characterized by distortions in thinking, perception and affection and that are associated with inappropriate social behaviors. Schizophrenic patients can present three types of symptoms that can be positive, negative and cognitive symptoms such as attention and memory deficits. Treatment is carried out with antipsychotics, but the adverse effects are responsible for the difficult adherence to treatment, so it is in this regard that studies with cannabidiol have shown that it does not demonstrate adverse reactions, such as extra-pyramidal symptoms, as well as having an effect on symptoms. *negative. Objective:* Aims to identify and describe the effects of Cannabidiol in the treatment of schizophrenic patients, based on experimental research in 2010 to 2019. *Material and methods:* The search took place in the electronic databases Scientific Electronic Library Online (SciELO), Google Scholar, Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS) and Bibliographic Index Español en Ciencias de la Salud (IBECS). Data collection took place in August 2020. The final sample of the integrative review was found from 5 articles. *Results:* Several factors were found that demonstrated that Cannabidiol has great potential for therapy in several areas of mental disorder, with a focus on schizophrenia. *Conclusion:* In addition, it should highlight a small and limited number of studies on CBD, even though it is a promising substance.

Keywords: Cannabidiol; Schizophrenia; Treatment

Palavras-chaves: Canabidiol; Esquizofrenia; Tratamento.

¹ Farmacêutico Generalista, Centro Universitário Tocantinense Presidente Antônio Carlos (UNITPAC). Araguaína, TO. Graduando de medicina, Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos (ITPAC). Palmas, TO. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1890-2195>. E-mail: hugodmt3@gmail.com.

² Graduando de medicina, Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos (ITPAC). Palmas, TO. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9825-3804>. E-mail: igorfp2010@outlook.com

³ Graduanda de medicina, Universidade de Rio Verde (UniRV), Rio Verde, GO. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5042-451X>. E-mail: marinapiresfs@gmail.com

⁴ Graduanda de medicina, Universidade de Rio Verde (UniRV), Rio Verde, GO. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7474-0501>. E-mail: giiovanacelestino@gmail.com

Endereço para correspondência: Húgo Cunha da Mata Graduando de medicina, Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos (ITPAC). Av. NS-01, Lote 03, 701 Sul Plano Diretor Sul. CEP: 77.017-004. Palmas TO. E-mail: hugodmt3@gmail.com.

⁵ Professor Orientador. E-mail: jonatharospidenunes2015@gmail.com

1 INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é definida como uma doença psiquiátrica crônica, caracterizada por distorções do pensamento, percepção e do afeto e que se associam a comportamentos sociais inadequados. É um transtorno mental grave, com prevalência estimada em 1% da população mundial, apresenta sintomas de longa duração e início precoce.

Segundo o *The Global Burden of Disease*, diz que a esquizofrenia está entre as 10 causas mais frequentes por incapacitação em pessoas na faixa etária de 15 a 44 anos, em um estudo copatrocinado pela OMS¹.

Investigações sobre a fisiopatologia da esquizofrenia demonstram que alterações cognitivas causam um prejuízo de interatividade colinérgica e apresenta distúrbios funcionais de mediadores que modulam os mecanismos dopaminérgicos cerebrais como: a adenosina e a serotonina². Além do neurotransmissor glutamato que é excitatório, tem função na cognição, aprendizagem e memória, e pode levar a desordens psicóticas nesses pacientes².

A esquizofrenia é uma doença de longa duração e recorrente, é importante ensinar aos pacientes habilidades de automanejo da doença e fornecer informações sobre o transtorno (psicoeducação) para os pais dos pacientes mais jovens afim de diminuir a recidiva³.

Os pacientes esquizofrênicos podem apresentar três tipos de sintomas que podem ser positivos (alucinações, ilusões, pensamentos desorientados e distúrbios do movimento), negativos (redução severa nas manifestações emocionais, anedonia, apatia, alogia, falta de socialidade, avolição) e sintomas cognitivos como déficits de atenção e memória⁴.

Ainda que os medicamentos antipsicóticos sejam a base do tratamento para a esquizofrenia, estudos afirmam que intervenções psicossociais podem auxiliar para a melhora clínica⁵.

Segundo a revista *The Lancet* (2019), foi publicado estudos que compararam a eficácia e perfil de efeitos adversos de 32 antipsicóticos antigos e novos. Por isso, mesmo que os antipsicóticos sejam eficientes no controle dos sintomas, os efeitos adversos são responsáveis pela grande dificuldade dos esquizofrênicos em aderir ao tratamento correto⁶. Para o tratamento há duas opções, os antipsicóticos de segunda geração ou atípicos, sendo a primeira escolha e maior custo, e os de primeira geração ou típicos que apesar de possuir menor custo apresentam maiores efeitos colaterais⁷.

O canabidiol (CBD) encontra-se na *Cannabis sativa*, é um dos principais canabinóides encontrados que mostrou ser muito eficaz no tratamento da esquizofrenia, sem apresentar grandes efeitos colaterais, como nos tratamentos disponíveis⁸. Desse modo, possui potencial antipsicótico, analisado diversas vezes comparando-o com outros medicamentos, como o

haloperidol, assim, constatou que utilizando os dois em dose dependente, somente o haloperidol apresentou efeitos adversos ⁸.

O primeiro uso na história com a *cannabis* para fins medicinais, foi registrado em um livro chinês de farmacologia de 2730 a.C. Nativa da Ásia, a *cannabis* é uma planta herbácea usada na antiguidade, veio a América do sul em meados do século XVI com as caravelas pelos colonizadores ⁹. Era prescrita como remédio para tratar problemas no sistema nervoso, reumatismo, apatia, debilidade feminina e para cicatrizar feridas, infecções da pele. ⁹.

O CBD é o principal componente não psicoativo da *Cannabis sativa* (comumente conhecida como maconha) e pesquisas revelaram o potencial terapêutico desta substância no tratamento dos transtornos psíquicos, somando o baixo índice de efeitos colaterais. Outra propriedade além do tratamento dos transtornos psíquicos é o tratamento das diversas formas de dor, por meio do sistema “canabinérgico”, que se mostra promissor na área farmacêutica ¹⁰.

Diante da agressividade dos efeitos metabólicos e neurológicos ocasionados pelos tratamentos disponíveis para a esquizofrenia, a ciência tem se empenhado diariamente em investigar o uso de terapêuticas alternativas, a exemplo do CBD para tratar essa doença. Além disso, sabe-se que o tratamento mais utilizado para a esquizofrenia é ineficiente para terapêutica dos sintomas negativos ⁴. A fim de obter novas alternativas para a superação desses efeitos

indesejáveis, é preciso ampliar o conhecimento sobre o uso medicinal dos canabinóides, uma vez que há uma escassez de estudos científicos que comprovem a sua eficácia ⁸.

Dessa forma, torna-se necessário associar novas drogas ao protocolo, para minimizar esses sintomas, já que é um fator que interfere negativamente no bem estar e na qualidade de vida do paciente com diagnóstico de esquizofrenia. De um lado, vale destacar que, em geral, os medicamentos são úteis para o tratamento dos sintomas positivos. Por outro lado, a intervenção farmacológica mantém os sintomas negativos tais como embotamento, isolamento social, pensamento empobrecido, perda de interesse e perda da capacidade de sentir prazer ¹¹.

É válido destacar o uso do canabidiol como alternativa eficaz para a esquizofrenia, isoladamente ou em conjunto com outros medicamentos. A riqueza de moléculas ativas na planta herbácea com propriedade terapêutica é uma realidade já encontrada no tratamento de doenças como a ansiedade, a epilepsia, os distúrbios do sono, o mal de Parkinson. A substância apresenta potencial de minimizar os sintomas psicóticos e baixa propensão a produzir efeitos colaterais. Entretanto, mesmo com todos os experimentos *in vitro* e *in vivo* já realizados, o mecanismo de ação farmacológico, pelo qual o CBD atua reduzindo os sintomas da esquizofrenia, ainda não foi completamente elucidado, tornando necessária a realização de mais estudos ⁸.

Nesse contexto, observa-se que os tratamentos disponíveis para a esquizofrenia são moderadamente eficazes e apresentam alta incidência de efeitos adversos metabólicos e neurológicos graves. Assim, a fim de minimizar esses efeitos, decidiu-se realizar esse estudo no intuito de encontrar uma nova alternativa terapêutica para os pacientes esquizofrênicos com a utilização do canabidiol (CBD).

Diante do exposto, este artigo teve como objetivo identificar e descrever os efeitos do Canabidiol no tratamento de pacientes esquizofrênicos, através do levantamento da produção científica sobre o assunto dos últimos 10 anos.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente artigo foi realizado por meio de uma Revisão Integrativa (RI), entre os meses de setembro e outubro do ano de 2020. Possui sustentação na prática baseada em evidências, que é o método científico de maior prestígio da atualidade pois requer colaboração e integração de conhecimentos de diversas áreas¹². Trata-se de um estilo de pesquisa que, a partir de estudos primários, promove a síntese dos conhecimentos de uma mesma temática, mesmo que os estudos apresentem diversos tipos de metodologias empregadas entre eles¹².

Por meio de método rigorosamente estabelecido, a pesquisa é desenvolvida a partir de

uma junção de diversos tipos de metodologias sem modificar a essência do estudo primário, o que requer uma visão rigorosa e sistemática dos revisores. Desse modo, são empregadas seis etapas para o bom desenvolvimento da pesquisa, sendo elas: identificação do tema e seleção da questão de pesquisa; estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos; definição das informações a serem extraídas; avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa; interpretação dos resultados; e apresentação da revisão/síntese do conhecimento¹².

O tema proposto por esta revisão integrativa centra-se no uso de canabidiol para tratamento alternativo de pacientes com esquizofrenia. Frente as diversas aplicações e consequências do CBD para tratamento terapêutico se problematiza a questão norteadora: Quais os efeitos do uso do Canabidiol como tratamento em pacientes com diagnóstico de esquizofrenia?

A busca de artigos foi realizada na base de dados Scielo, Google acadêmico, Medline, Lilacs, Ibecs. Com apoio na questão norteadora, utilizaram-se para a busca de artigos as palavras-chave “Esquizofrenia”, “Tratamento”, “Canabidiol, separadas pelo operador booleano “AND”, nos idiomas português, inglês e espanhol. Consideraram-se critérios de inclusão: artigos na língua portuguesa, inglesa e espanhola; publicações no período compreendido entre os anos de 2010 e 2020, publicações sobre estudos clínicos sobre o uso do CBD como tratamento para pacientes esquizofrênicos e sobre as

particularidades da esquizofrenia. Foram excluídos os artigos por não serem artigos originais ou pesquisa experimental, de acesso restrito/pago e por último, por não se adequarem ao tema proposto.

Para auxiliar na análise dos artigos, elaborou-se uma planilha no Excel contendo os seguintes tópicos: identificação do artigo original, método, resultados, análises gerais e conclusões. Os artigos selecionados foram lidos na íntegra e agrupados, no qual puderam ser comparados e analisados detalhadamente quanto ao questionamento proposto, para posterior discussão. A apresentação e discussão dos dados foram realizados de forma descritiva, com o intuito de responder à questão que embasa o estudo e explorar a existência de evidências sobre os efeitos do uso do CBD em pacientes esquizofrênicos, as facilidades e dificuldade encontradas no desenvolvimento das pesquisas, possíveis interações farmacológicas ou reações adversas referente ao CBD. Este estudo segue os princípios éticos preconizados para pesquisa desta natureza, respeitando autoria e os dados apresentados nos artigos.

3 RESULTADOS

Das quatro bases de dados citadas anteriormente obteve-se 206 artigos encontrados, 163 foram excluídos por não se adequarem ao tema proposto, 16 foram excluídos por não serem artigos originais ou pesquisa de campo e 21 por não se encontrarem on-line ou de forma gratuita, sendo então analisados 6 artigos que se adequarem aos critérios de inclusão e exclusão pré-determinados. Dos artigos incluídos, todos foram escritos nos últimos 10 anos, a maioria entre 2010 e 2018. Nos anos de 2010, 2012, 2015 e 2018 foram publicados 1 artigo em cada ano e no ano de 2016 foram publicados dois artigos. Dentre os autores os brasileiros estiveram presentes em 33% das publicações, também houveram publicações de um artigo de cada nacionalidade a seguir, como, Suíça, Canadá, Estados Unidos, Alemanha, Israel e Espanha. No que se refere ao delineamento dos estudos, identificaram-se na amostra: todos os artigos são de originais de pesquisa experimentais.

Tabela 1: Resultados encontrados em diversos artigos

Autor/ Ano	Conclusão do trabalho
BREUER 2016	Concluiu que dos 3 compostos encontrados o primeiro teria maior potência que o CBD, o segundo seria inativo e o terceiro apresentou-se menos potente que o primeiro como antidepressivo e inativo como antipsicótico ¹³ .

GOMES 2015	Os resultados indicam que o tratamento repetido com CBD, semelhante à clozapina, reverte os efeitos do tipo psicotomimético e atenua as alterações moleculares observadas após a administração crônica de um antagonista NMDAR. Esses dados apoiam a visão de que o CBD pode ter propriedades antipsicóticas ¹⁴ .
LEWEKE 2012	A hipótese básica para nossa abordagem translacional foi que o aprimoramento da sinalização de anandamida pela administração do canabidiol deve resultar em uma melhora dos sintomas psicóticos ¹⁵ .
LONG 2010	O CBD crônico (50 mg / kg) atenuou a hiperlocomoção induzida por dexanfetamina (5 mg / kg), sugerindo uma ação semelhante a um antipsicótico para esse canabinoide. Crônica D 9- O THC diminuiu a atividade locomotora antes e após a administração de dexanfetamina, sugerindo antagonismo funcional do efeito estimulante locomotor. Esses dados fornecem a primeira evidência de efeitos do tipo ansiolítico e antipsicótico de CBD crônico, mas não agudo, em camundongos C57BL / 6JArc, estendendo os achados de estudos agudos em outras linhagens de camundongos consanguíneos e ratos ¹⁶ .
MCGUIRE 2018	Embora a magnitude do efeito sobre os sintomas positivos tenha sido modesta, foi observada em pacientes que já estavam sendo tratados com medicação antipsicótica em dosagens adequadas; a melhora foi, portanto, acima do efeito do tratamento antipsicótico. Além disso, as mudanças nos escores do CGI-I e do CGI-S indicaram que houve uma melhora que foi evidente para os psiquiatras que o trataram e, portanto, pode ser clinicamente significativa. Estes resultados achados são consistentes com evidências anteriores de que o CBD pode reduzir os sintomas psicóticos na esquizofrenia, em Parkinson ' doenças, e na psicose induzida por THC ¹⁷ .
SEEMAN 2016	As doses clínicas de canabidiol são suficientes para ocupar os locais funcionais D2High. conclui-se que a ação agonista parcial da dopamina do canabidiol pode ser responsável por seus efeitos antipsicóticos clínicos ¹⁸ .

Legenda: Resumo das conclusões adquiridas sobre o potencial terapêutico do CBD.

Fonte: Presente nas referências.

4 DISCUSSÃO

Ao analisar-se durante 6 semanas o tratamento adjuvante do CBD à medicação antipsicótica em estudos duplo-cego em um

ensaio randomizado controlado, observou-se que, os efeitos colaterais e sintomas psicóticos positivos houveram redução e impressões de melhora da gravidade da doença¹⁷. Como também, mostrou que um terço dos dois grupos apresentaram reações adversas leves e com resolução espontânea, dessa forma a frequência

equivalente entre o grupo do CBD e o placebo (com apenas veículo) mostra que ele tem uma tolerabilidade aceitável no tratamento, já que as reações adversas são um fator que desencadeiam a baixa adesão ao tratamento¹⁷.

Após diversas análises com camundongos C57BL / 6J machos, nos quais foram administrados antagonistas dos receptores de glutamato N-metil-D-aspartato (NMDAR), como o MK-801, mostraram que, o CBD tem efeito superior que os antipsicóticos típicos na atenuação das alterações induzidas pelo MK-801 e possui ação semelhante ao antipsicótico atípico, como a Clozapina¹⁴. Nesse mesmo trabalho, também deixou claro que, ao contrário de autores anteriores diziam o CBD não tem mostrado tolerância ao seu uso crônico como achavam, mostrando assim eficácia e segurança¹⁴.

Além de apresentar ação nos receptores CB1 o CBD em estudos com os cérebros (tecido estriado) de ratos como fonte de receptores D2 de dopamina, demonstraram que também possuem ação bifásica como alguns fármacos antipsicóticos agonistas parciais da dopamina, como foi apresentado e comprovado semelhanças com o aripiprazol¹⁸. Nesse estudo o CBD inibiu a ação da domperidona em dissociação constante de 11nm e 2800nm nos receptores D2High e D2Low respectivamente, assim, comprovando o efeito antipsicótico do CBD¹⁸.

Além dos relatos que o CBD possui ação antipsicótica, em ensaio clínico duplo-cego randomizado de canabidiol vs amisulprida,

mostra que também atua em outras áreas como o poder de aumentar indiretamente a sinalização da anandamida endógena; dessa forma, ao inibir a degradação pela enzima amida hidrolase de ácido graxo (FAAH) a anandamida permanece mais tempo no organismo reduzindo os sintomas psicóticos com o tratamento do canabidiol¹⁵.

Como já citado o CBD tem diversas indicações alcançadas através de estudos com ratos, são elas: o tratamento de ansiedade, transtorno obsessivo-compulsivo, depressão e esquizofrenia¹³. Contudo, para alcançar os mesmos resultados em seres humanos seriam necessários doses elevadas, então foram desenvolvidos 3 compostos fluorados a partir do CBD, no qual uma deles se destacou por ter maior potência que o CBD, dessa forma o composto 4'-F-CBD em doses menores alcançará os mesmos resultados do seu precursor¹³.

5 CONCLUSÃO

Quando se iniciou o trabalho de pesquisa, constatou-se que os tratamentos disponíveis para a esquizofrenia haviam efeitos metabólicos e neurológicos agressivos. Dessa forma, a ciência trabalha em busca de alternativas terapêuticas para minimizar esses efeitos indesejáveis já comprovados, um exemplo é o Canabidiol, pois é uma substância da classe dos canabinóides com grande potencial terapêutico. Porém, há uma grande escassez de estudos científicos a respeito.

Diante disso, a pesquisa teve como objetivo geral identificar os efeitos do uso terapêutico do Canabidiol em pacientes esquizofrênicos. Constata-se que, o mesmo foi atendido, pois efetivamente o trabalho conseguiu demonstrar o efeito terapêutico promissor no tratamento com o CBD.

Os objetivos específicos foram identificar os efeitos do uso do Canabidiol, e o perfil socioepidemiológico dos pacientes esquizofrênicos, além disso, descrever a sistematização das pesquisas, bem como as dificuldades para a realização das mesmas que foram atendidas pois foi apresentado os efeitos menos nocivos que os tratamentos convencionais. Além disso, o transtorno esquizofrênico atinge principalmente a população jovem, e sua prevalência é variável, estimando-se um número entre 0,1 e 0,7 por mil habitantes em cada ano. Assim atendendo também a epidemiologia e a dificuldade da sistematização da pesquisa.

Durante o trabalho, verificou-se que em estudos randomizados, o CBD teve um alto grau de aceitação e resultados positivos no tratamento de doenças mentais, como ansiedade, transtorno obsessivo-compulsivo, depressão e tendo foco na esquizofrenia, e assim confirmando a hipótese de uso do CBD para o tratamento da esquizofrenia.

Os efeitos do uso do Canabidiol como tratamento em pacientes portadores da esquizofrenia apresentam potencial de minimizar os sintomas psicóticos e com baixa propensão a produzir efeitos colaterais. Entretanto, o

mecanismo de ação farmacológico, pelo qual o CBD atua reduzindo os sintomas da esquizofrenia, ainda não foi completamente elucidado, tornando necessária a realização de mais estudos⁸.

O seguinte trabalho, teve início com a definição de temas de interesse para a prática clínica frente as diversas aplicações e consequências do CBD para tratamento da esquizofrenia. Neste contexto, foram adotados os critérios de inclusão e critérios de exclusão. Após isso, houve a utilização de ferramentas de instrumentos como a planilha de Excel, e para finalizar, foi feito o cronograma e o orçamento.

Diante da metodologia proposta, foi analisado não só a relevância do tema como dos seus resultados positivos, mas também o baixo interesse científico nessa área promissora, possuindo assim tão poucos trabalhos em um espaço de tempo de uma década, no qual apresenta raras pesquisas experimentais e maioria delas de acesso restrito. Dessa forma, fez com que o trabalho tivesse algumas limitações de dados e pesquisas a respeito.

Espera-se, portanto, que essa revisão possa estimular as pesquisas e estudos mais aprofundados a respeito do CBD no tratamento de pacientes esquizofrênicos, visto que se trata de uma substância promissora para substituir os medicamentos tradicionais com efeitos colaterais consideráveis, que dificultam assim a adesão do tratamento.

Participação dos autores: Mata HC e Partata IF: Participou na elaboração do projeto, pesquisa do referencial teórico em bases de dados, coleta de dados, análise dos dados, discussão dos achados, redação e edição do artigo, submissão do artigo. Silva MPF e Gomes GC: Participou na elaboração do projeto e coleta de dados, acompanhou com edição e delineamento do texto e coleta de dados, além do auxílio na edição do texto e revisão final.

REFERÊNCIAS

1. Pitta JC do N. Caso complexo Amélia: Esquizofrenia. Univ Aberta do SUS [Internet]. Available at: https://www.unasus.unifesp.br/biblioteca_virtual/pab/4/unidades_casos_complexos/unidade27/unidade27_ft_esquizofrenia.pdf
2. Reis GC dos;, Arruda ALA. Fisiopatologia da esquizofrenia baseada nos aspectos moleculares da hipótese glutamatérgica Pathophysiology of the schizophrenia based on the molecular aspects of glutamatergic hypothesis. Rev Bras Farmácia. 2011;92(3):118–22.
3. Pinho L, PEREIRA A. Intervenção familiar na esquizofrenia: Redução da sobrecarga e emoção expressa. Port J Ment Heal Nurs. 2015;14(14):15–23.
4. Silva DRLL e, Souza FG de, Sardinha LS, Lemos V de A, Et.al. AS CONTRIBUIÇÕES DA TERAPIA COGNITIVA COMPORTAMENTAL NO TRATAMENTO DOS SINTOMAS NEGATIVOS DA ESQUIZOFRENIA THE CONTRIBUTIONS OF BEHAVIORAL COGNITIVE THERAPY IN THE TREATMENT OF
5. Sousa D, Guedes de Pinho L, Pereira A. Quality of Life and Social Support in Patients With Schizophrenia. Psicol Saúde Doença. 2017;18(1):91–101.
6. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. Lancet. 2019;394(10202):939–51.
7. Ferreira R. Antipsicóticos de segunda geração no tratamento da esquizofrenia. Rev Acadêmica OSWALDO CRUZ [Internet]. 2015;n.7. Available at: http://revista.oswaldocruz.br/Content/pdf/Edicao_07_Rafaela_andrade.pdf
8. Pimentel KGB, Silva TL, Pereira FRA, Souza CMP. UTILIZAÇÃO TERAPÊUTICA DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DA ESQUIZOFRENIA Kilma. 2017;13:25–9.
9. Epifâni F de Lira. Cannabis Sativa E a Regulamentação Pela Anvisa : Um Estudo Sob a Ótica Jurídica Cannabis Sativa E a

INTRODUÇÃO de ordem crônica , que se encontra inserida no agrupamento dos tran. 2020;9.

- Regulamentação Pela Anvisa : Um Estudo Sob a Ótica Jurídica. 2019;
10. Matos RLA, Spinola LA, Barboza LL, Garcia DR, França TCC, Affonsoa RS, et al. The cannabidiol use in the treatment of epilepsy. *Rev Virtual Quim.* 2017;9(2):786–814.
 11. Nunes PP, Amorim L, Delben PB, Gusso HL, Cruz RM, et. al. Perfil Sociodemográfico E Clínico De Pacientes Com Esquizofrenia Atendidos Em Ambulatorio De Um Hospital Público. *Rev Interdiscip Estud em Saúde.* 2018;7(1):12–24.
 12. Soares CB, Akiko Komura Hoga L, Peduzzi M, Sangaleti C, Yonekura T, Rachel Audebert Delage Silva D. Integrative review: concepts and methods used in nursing descriptors Integrative review: concepts and methods used in nursing CritiCal review. *Rev Esc Enferm USP.* 2014;48(2):329–39.
 13. Breuer A, Haj CG, Fogaça M V., Gomes F V., Silva NR, Pedrazzi JF, et al. Fluorinated cannabidiol derivatives: Enhancement of activity in mice models predictive of anxiolytic, antidepressant and antipsychotic effects. *PLoS One* [Internet]. 2016;11(7):1–19. Available at: <https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0158779&type=printable>
 14. Gomes F V., Issy AC, Ferreira FR, Viveros MP, Del Bel EA, Guimaraes FS. Cannabidiol attenuates sensorimotor gating disruption and molecular changes induced by chronic antagonism of NMDA receptors in Mice. *Int J Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2015;18(5):1–10. Available at: https://watermark.silverchair.com/pyu041.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kKhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAp8wggKbBgkqhkiG9w0BBwagggKMMIICiAIBADCCAoEGCSqGS1b3DQEHATAeBglghkgBZQMEAS4wEQQM7PCJbYbyKVfbSwKHAQEgIICUo35WwRzxX671bO7h_g4W5aDiE_SDviD81p8VZiUJ71myrTJ
 15. Leweke FM, Piomelli D, Pahlisch F, Muhl D, Gerth CW, Hoyer C, et al. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2012;2(October 2011). Available at: <https://www.nature.com/articles/tp201215.pdf>
 16. Long LE, Chesworth R, Huang XF, McGregor IS, Arnold JC, Karl T. A behavioural comparison of acute and chronic 9- tetrahydrocannabinol and cannabidiol in C57BL/6JArc mice. *Int J Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2010;13(7):861–76. Available at: https://watermark.silverchair.com/13-7-861.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kKhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAp8wggKbBgkqhkiG9w0BBwagggKMMIICiAIBADCCAoEGCSqGS1b3DQEHATAeBglghkgBZQMEAS4wEQQM7PCJbYbyKVfbSwKHAQEgIICUo35WwRzxX671bO7h_g4W5aDiE_SDviD81p8VZiUJ71myrTJ

gAAAqYwggKiBgkqhkiG9w0BBwaggg
KTMIIcJwIBADCCAogGCSqGS1b3DQ
EHATAeBglghkgBZQMEAS4wEQQMX
UvzI8xfbGWkVVRnAgEQgIICWZOcTz
6musyIMvgvvht03LWZqUJX4_dQ7v8zL
ghdnrF76K

17. McGuire P, Robson P, Cubala WJ, Vasile D, Morrison PD, Barron R, et al. Cannabidiol (CBD) as an adjunctive therapy in schizophrenia: A multicenter randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2018;175(3):225–31. Available at: <https://ajp.psychiatryonline.org/doi/pdf/10.1176/appi.ajp.2017.17030325>
18. Seeman P. Cannabidiol is a partial agonist at dopamine D2High receptors, predicting its antipsychotic clinical dose. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2016;6(10):e920. Available at: <https://www.nature.com/articles/tp2016195.pdf>