Universidade de São Paulo
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Depto. de Neurociências e Ciências do Comportamento

Divisão de Psiquiatria

CARLOS HENRIQUE SILVA

Efeito da pregabalina no fluxo sanguíneo cerebral regional
em pacientes portadores de esquizofrenia

Ribeirão Preto
2014

CARLOS HENRIQUE SILVA

Efeito da pregabalina no fluxo sanguíneo cerebral regional em pacientes portadores de esquizofrenia

Dissertação apresentada à
Faculdade de Medicina de Ribeirão
Preto, Universidade de São Paulo,
para obtenção do título de Mestre
em Saúde Mental.

Área de concentração: Saúde Mental
Orientador: Prof. Dr. Jaime E. C.
Hallak

Ribeirão Preto
2014

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Ficha catalográfica

Silva, Carlos H.

Efeito da pregabalina no fluxo sangüíneo cerebral regional em pacientes portadores de esquizofrenia / Carlos Henrique Silva; orientador: Prof. Dr. Jaime E. C. Hallak – Ribeirão Preto, 2014.

123 f.

Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo, 2014.

1. Esquizofrenia. 2. Pregabalina. 3. SPECT.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
1.1 ESQUIZOFRENIA.....	10
1.2 PREGABALINA.....	17
1.3 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO	21
1.4 HIPÓTESE	23
2. OBJETIVO DO ESTUDO.....	25
2.1 OBJETIVO GERAL	25
2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO.....	25
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	26
3.1. PARTICIPANTES	26
3.2. INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO.....	27
3.2.1 ESCALAS DE AVALIAÇÃO CLÍNICA.....	27
3.2.1.1 ENTREVISTA CLÍNICA ESTRUTURADA PARA DSM IV (SCID).....	27
3.2.1.2 ESCALA BREVE DE AVALIAÇÃO PSIQUIÁTRICA (BPRS)	27
3.2.1.3 ESCALA VISUAL ANALÓGICA DE HUMOR (VAMS)	28
3.3. DROGAS	28
3.3.1 PREGABALINA.....	28
3.3.2 PLACEBO.....	29
3.4. PROCEDIMENTO.....	29
3.4.1 RECRUTAMENTO.....	29
3.4.2 SPECT.....	29
3.4.3 PROTOCOLO DE SPECT	30
3.4.3. PROCESSAMENTO E ANÁLISE DE IMAGENS.....	31
3.4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	33
4.ASPECTOS ÉTICOS.....	34
5. RESULTADOS	36
5.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS	36
5.2. ANÁLISE DAS IMAGENS DE SPECT.....	39
6. DISCUSSÃO	46
7. CONCLUSÃO.....	58
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	60
9. ANEXOS	67
9.1 ANEXO - A ARTIGO A SER SUBMETIDO – EFEITO DA PREGABALINA EM TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS.....	67
9.1 ANEXO - B TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	89
9.2 ANEXO - C ESCALA BREVE DE AVALIAÇÃO PSIQUIÁTRICA (BPRS)	94
9.3 ANEXO - D ESCALA ANALÓGICA VISUAL DE HUMOR (VAMS)	95
9.4 ANEXO - E DOCUMENTO DE APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA	96
9.5 ANEXO - F ENTREVISTA CLÍNICA ESTRUTURADA PARA DSMIV - SCID.....	97

Para Thaís, sempre a meu lado ao longo do percurso.

AGRADECIMENTOS

Meus sinceros agradecimentos a todos que participaram direta e indiretamente da realização deste projeto.

Aos amigos do laboratório por sua sabedoria, ajuda e bom convívio, Cristiano, Juliana, Tatiana, Emerson e Damião. Ao staff da Medicina Nuclear, Danila, professor Lauro e seus orientandos. Ao professor Jordi Riba, que ofereceu ajuda inestimável em momento crucial. A meu amigo, João Paulo, por quem tenho grande admiração, um grande abraço. Aos participantes do estudo, por sua disponibilidade e coragem. Um obrigado especial ao professor Jaime, pelo conhecimento compartilhado, pelo apoio quando foi preciso fazer ajustes ao projeto inicial, pelas conversas sobre assuntos variados e interessantes nestes anos de convívio, e pela sua paciência.

RESUMO

SILVA, C. H. **Efeito da pregabalina no fluxo sanguíneo cerebral regional em pacientes portadores de esquizofrenia.** 123 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2014.

A esquizofrenia continua sendo um dos transtornos mais desafiadores para a clínica psiquiátrica, apesar dos avanços dos estudos que tentam elucidar sua fisiopatologia e buscam novas opções de tratamento, isto impulsionado pela eficácia limitada dos atuais antipsicóticos utilizados no tratamento de tal transtorno. A pregabalina é uma nova droga antiepiléptica, também usada para controle de dores neuropáticas pós-herpéticas, dores neuropáticas diabéticas, fibromialgia, e recentemente aprovada para o tratamento de transtornos ansiosos. Tem como provável mecanismo de ação um incremento na função gabaérgica, apesar de não interagir com receptores gabaérgicos, pois atua através de sua ligação com a subunidade $\alpha 2\delta$ dos canais de cálcio neuronais, diminuindo assim a liberação de neurotransmissores. Frente às evidências da existência de uma eficácia provável da pregabalina em sintomas psicóticos, ao menos como adjuvante, e do crescente interesse terapêutico no uso da mesma em diferentes transtornos, justifica-se um estudo que envolva pacientes esquizofrênicos utilizando tal medicação. Nas duas últimas décadas, o estudo dos mecanismos neurobiológicos subjacentes aos transtornos psiquiátricos, bem como a investigação dos possíveis mecanismos e regiões cerebrais influenciadas por substâncias psicofarmacológicas, recebeu importante contribuição das técnicas de neuroimagem funcional. Apesar disto, até o momento não existe nenhum estudo que procurou avaliar os mecanismos centrais relacionados às propriedades ansiogênicas e/ou ansiolíticas, bem como anticonvulsivantes e analgésicas da pregabalina em humanos. Assim, o presente estudo tem como objetivo investigar os efeitos da pregabalina no fluxo sanguíneo cerebral em 20 portadores de esquizofrenia, utilizando tomografia por emissão de fóton único - SPECT, em um estudo cruzado, duplo-cego, controlado por placebo. A avaliação de alterações psicopatológicas dos voluntários durante a ação da pregabalina foi feita com a Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica- Brief Psychiatric Rating Scale-BPRS, os estados subjetivos secundários à ação da pregabalina foram avaliados com a Visual Analogic Mood Scale – VAMS. O resultado das imagens mostra alterações significativas de perfusão em estruturas que compõem via glutamatérgica (pré-frontal-temporal-tálamo) com principal diminuição de ativação no córtex frontal superior. Houve aumento de ativação em estruturas relacionadas à motricidade (giro pré-central e áreas do cerebelo tuber, uncus, culmen). Os dados apóiam a hipótese de que a pregabalina age modulando neurotransmissores nestas regiões e sistemas. A pregabalina apresenta potencial no tratamento de sintomas ansiosos de pacientes psicóticos.

Palavras-chaves: Esquizofrenia. Pregabalina. SPECT

ABSTRACT

SILVA, C. H. **Effect of pregabalin in the regional cerebral brain flow of patients with schizophrenia.** 123 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2014.

Schizophrenia remains as one of the most challenging disorders to psychiatry in spite of advances achieved by studies attempting to elucidate its physiopathology and find for new options of treatment, considering the limited efficacy of current antipsychotic medication used in the treatment of this disorder. Pregabalin is a novel antiepileptic drug which is also used in the treatment and control of post-herpetic neuropathic pain, diabetic neuropathic pain and fibromyalgia, and it has recently been approved for the treatment of anxiety disorders. Its possibly acts through the increase in the gabaergic function, although it doesn't interact directly with gabaergic receptors, it acts on $\alpha_2\delta$ subunits of neuronal calcium channel, thus decreasing the release of neurotransmitters. The present study was considered relevant due to the evidence of a possible efficacy of pregabalin on psychotic symptoms, at least as add-on treatment, and the increased therapeutic interest concerning the use of the drug in different disorders. In the past two decades the neurobiological mechanisms related to psychiatric disorders as well as the investigation of possible mechanisms and brain regions influenced by pharmacological substances received important technical contributions from functional neuroimage techniques. However, currently, there are no studies evaluating the mechanisms related to the anxiogenic and/or anxiolytic, and anticonvulsant and analgesic properties of pregabalin in humans. Therefore, the present study aimed to investigate the effects of pregabalin in the cerebral brain flow of 20 patients with schizophrenia, using single photon emission tomography – SPECT, in a crossed double-blind placebo controlled study. Psychopathological alterations during the use of pregabalin was performed with the Brief Psychiatric Rating Scale-BPRS, subjective state was evaluated with Visual Analogic Mood Scale – VAMS. Image analysis shows significant hipoperfusion in structures of the glutamatergic pathway (pré-frontal-temporal-thalamus), with main hipoactivation in the superior frontal cortex. There has been an increase of activation in motor areas (the precentral gyrus and cerebellar structures tuber, uncus, culmen). Data analysis supports the hypothesis that pregabalin acts by modulating neurotransmitters in these areas. Pregabalin shows potential for the treatment of anxiety in psychotic patients.

Palavras-chaves: Esquizofrenia. Pregabalina. SPECT

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DOS VOLUNTÁRIOS	32
TABELA 2 - AVALIAÇÃO SINTOMATOLÓGICA COM A BPRS DOS VOLUNTÁRIOS DURANTE SESSÃO EXPERIMENTAL	32
TABELA 3 - AVALIAÇÃO SINTOMATOLÓGICA COM OS 4 FATORES DA VAMS DOS VOLUNTÁRIOS DURANTES AS SESSÕES EXPERIMENTAIS	33
TABELA 4 - ÁREAS HIPOATIVADAS COM DOSE DE 75MG DE PREGABALINA	35
TABELA 5 - ÁREAS HIPERATIVADAS COM DOSE DE 75MG DE PREGABALINA.....	36
TABELA 6 - ÁREAS HIPOATIVADAS COM DOSE DE 150MG DE PREGABALINA	37
TABELA 7 - ÁREAS HIPERATIVADAS COM DOSE DE 150MG DE PREGABALINA.....	38
TABELA 8 - ÁREAS HIPOATIVADAS COM DOSE DE 75MG+150MG DE PREGABALINA.....	39
TABELA 9 - ÁREAS HIPOATIVADAS COM DOSE DE 75MG+150MG DE PREGABALINA.....	40

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - ÁREAS HIPOATIVADAS COM DOSE DE 75MG DE PREGABALINA	35
FIGURA 2 - ÁREA HIPERATIVADA COM DOSE DE 75MG DE PREGABALINA	36
FIGURA 3 - ÁREA HIPOATIVADA COM DOSE DE 150MG DE PREGABALINA	37
FIGURA 4 - ÁREAS HIPERATIVADAS COM DOSE DE 150MG DE PREGABALINA	38
FIGURA 5 - ÁREAS HIPOATIVADAS COM DOSE DE 75MG+150MG DE PREGABALINA.....	39
FIGURA 6 - ÁREAS HIPERATIVADAS COM DOSE DE 75MG+150MG DE PREGABALINA.....	40

1. Introdução

1.1. Esquizofrenia

Vista como um dos transtornos psiquiátricos mais graves, a esquizofrenia continua sendo um desafio à psiquiatria clínica, apesar dos avanços nos últimos anos nas pesquisas em busca da compreensão de sua fisiopatologia e de novas abordagens terapêuticas. Tal gravidade fica evidente pela dificuldade no tratamento, refletida nas altas taxas de não resposta terapêutica, como já evidenciado na literatura, que estabelece que 30 a 60% dos pacientes com tal diagnóstico não respondem adequadamente ao tratamento com antipsicóticos (ELKIS; MELTZER, 2007). Porém, outros fatores contribuem para a caracterização da esquizofrenia como um transtorno tão grave, como a intensidade e características dos seus sintomas, que acarretam um comprometimento do funcionamento social, ocupacional e individual intensos, levando a uma considerável queda da qualidade de vida e capacidade laboral (ANDREASEN, 2000). Como outros transtornos mentais, a esquizofrenia é responsável por uma importante parcela das causas de incapacidades para o trabalho, estando atualmente em 26º, com projeção de chegar ao 20º posto na classificação de incapacidade ajustada para ano de vida da OMS (MURRAY; LOPEZ, 1996). Logo, a busca de novas opções terapêuticas para um transtorno tão grave segue como um dos principais focos da atual pesquisa em esquizofrenia.

Sendo a esquizofrenia uma síndrome psiquiátrica heterogênea, composta por sintomas positivos (delírios e alucinações), negativos (alterações da volição, embotamento afetivo etc), desorganizados e déficits cognitivos (CORBETT ET AL., 1999), sintomas estes, até o momento, sem completa explicação etiológica ou fisiopatológica, a abordagem psicofarmacológica se mantém voltada ao controle puramente sintomático, o que foi relativamente atingido com os antipsicóticos disponíveis atualmente, no que diz respeito aos sintomas positivos. Porém, nas demais dimensões psicopatológicas, a esquizofrenia segue sem tratamento adequado, sendo isto bem ilustrado pelos sintomas negativos e cognitivos, que seguem até o momento, como um desafio terapêutico (POTKIN ET AL., 1999). Haja vista a baixa eficácia dos antipsicóticos antagonistas dopaminérgicos frente a tais sintomas, frequentemente ocorre a troca de medicamentos ou associações, acarretando maior risco de complicações devido aos efeitos colaterais, bastante frequentes entre os antipsicóticos (ELKIS; MELTZER, 2007).

Frente a tais dificuldades, segue-se numa busca constante por explicações etiológicas e fisiopatológicas para os sintomas da esquizofrenia, para que a partir deste entendimento mais profundo, tornem-se possíveis abordagens terapêuticas mais eficazes, não só no controle sintomático, mas na interrupção da progressão da doença, que em alguns pacientes chega a ser catastrófica, tal é o grau de comprometimento cognitivo e funcional (LIEBERMAN, 1996). Daí, a importância das teorias de alteração nos sistemas de neurotransmissores, como a dopamina, serotonina, ácido gama-aminobutírico (GABA) e o glutamato, que exemplificam bem tal tentativa de

explicação fisiopatológica na busca de um melhor tratamento psicofarmacológico (YOSHIKAWA ET AL., 2009).

A hipótese dopaminérgica da esquizofrenia nasceu em 1963, após a demonstração de que drogas antipsicóticas alteram o nível de catecolaminas no cérebro (CARLSSON; LINDQVIST, 1963). Foi reforçada após a descoberta de que a eficácia e a potência dos antipsicóticos eram diretamente relacionadas à capacidade destas drogas antagonizarem os receptores dopaminérgicos D2 (CRESSE; BURT; SNYDER, 1976, FARDE ET AL., 1988). Pensou-se então que a fisiopatologia da esquizofrenia se explicaria pela alteração no sistema dopaminérgico, porém logo foi visto que este sistema não poderia explicar todo o espectro da esquizofrenia, tanto pela variável resposta terapêutica apresentada pelos pacientes, como pelo fato dos antagonistas dopaminérgicos (antipsicóticos típicos) terem efeitos limitados sobre sintomas negativos e sobre o prejuízo cognitivo (POTKIN ET AL., 1999). Logo, abriu-se espaço para a busca de outras vias pelas quais se explicassem as alterações presentes na esquizofrenia.

Uma dessas vias vem focalizando a neurotransmissão glutamatérgica. O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do cérebro e é essencial para a circuitaria sensório-motora e cognitiva, que participa no desenvolvimento, plasticidade sináptica, neuroproteção e comunicação glial-neuronal (GASPAR ET AL., 2009). Tais ações são mediadas tanto por estímulos excitatórios em células piramidais, como por ação inibitória através dos interneurônios gabaérgicos, que após ativados pelo estímulo glutamatérgico, inibiriam as células piramidais por um incremento da atividade gabaérgica (CARLSSON ET AL., 2001).

A ação glutamatérgica ocorre através de duas classes de receptores glutamatérgicos: ionotrópicos, que inclui três subtipos, o receptor ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico (AMPA), o N-metil D-aspartato (NMDA) e o kainato, os quais são canais íons dependentes; e os receptores metabotrópicos relacionados à proteína G (mGluRs). (GASPAR ET AL., 2009). Na teoria glutamatérgica da esquizofrenia, particular atenção tem sido dada aos receptores NMDA.

Isto partiu da observação de que substâncias com propriedades anestésicas que agiam como antagonistas destes receptores (a fenciclidina – PCP da sigla em inglês, por exemplo), causavam alterações similares aos sintomas da esquizofrenia (LUBY ET AL., 1959). Além disso, diversos estudos científicos utilizando tais substâncias mostraram que o emprego de antagonistas NMDA poderia ser aplicado como modelo experimental de esquizofrenia, tanto pela observação das alterações que provocavam em animais e em voluntários saudáveis (KRYSTAL ET AL., 1994), como pela presença de exacerbação dos sintomas psicóticos de pacientes esquizofrênicos (LAHTI ET AL., 1995).

Além disso, a organização neuroanatômica e características funcionais dos sistemas glutamatérgicos préfrontais, os implicam na fisiopatologia da esquizofrenia. Especificamente, pela observação de que as células piramidais glutamatérgicas se projetam, interconectando o córtex pré-frontal, temporal-hipocampo e tálamo, regiões cerebrais das quais estudos de neuroimagem, tanto estruturais, quanto funcionais têm demonstrado correlações com anormalidades presentes na esquizofrenia (COYLE, 2004).

Logo, postulou-se um modelo hipotético no qual uma hipofunção dos receptores NMDA nos interneurônios gabaérgicos corticolímbicos alteraria a integridade funcional da distribuição colunar normal dos neurônios corticais, o que provocaria as alterações cognitivas e os sintomas negativos; isso seria associado a uma desinibição das eferências glutamatérgicas que levaria a um aumento da liberação subcortical de dopamina resultando nos sintomas positivos, e culminaria com a atrofia cortical observada na esquizofrenia (GRUNZE ET AL., 1996; COYLE ET AL., 2003).

Assim, nota-se um novo rumo para o modo de se pensar sobre a fisiopatologia da esquizofrenia, não mais focalizado exclusivamente em um modelo monoaminérgico, e sim buscando a identificação de micro e macro-circuitos neuronais, envolvendo diferentes tipos de neurônios e diferentes neurotransmissores, em diferentes regiões cerebrais e que seriam responsáveis pela diversidade de apresentação clínica observada na esquizofrenia (BENES, 2009).

Assim, não somente a dopamina ou o glutamato seriam focos de atenção para tal explicação, podendo-se buscar alterações em outros neurotransmissores, como o ácido gama-aminobutírico (GABA), citado anteriormente como parte de tais circuitos.

Já foi documentada na literatura, uma regulação compensatória positiva de receptores GABA tipo A em células piramidais (BENES ET AL., 1992). Também foi documentada uma alteração de marcadores para neurônios gabaérgicos no córtex pré-frontal e do hipocampo, que evidenciaram significativa diminuição na densidade dos neurônios gabaérgicos em estudos *post-mortem* de tecidos cerebrais de esquizofrênicos (BENES ET AL., 2003;

COYLE, 2004). Em tais regiões, as células gabaérgicas são exclusivamente interneurônios, os quais têm importante papel na regulação da atividade das projeções das células glutamatérgicas piramidais (BENES; BERRETTA, 2001), estas últimas, já citadas anteriormente como implicadas nas alterações presentes na esquizofrenia (COYLE, 2004). Infere-se então, um possível papel do sistema gabaérgico na fisiopatologia da esquizofrenia, visto que uma diminuição da atividade gabaérgica poderia induzir um aumento da atividade excitatória glutamatérgica (BENES, 2010), o que possivelmente envolveria mudanças no influxo e afluxo de vários íons, incluindo sódio, potássio e cálcio, que são fortemente ligados às cascatas de sinalização e amplificação de sinais intracelulares, que regulam a rotatividade das vesículas sinápticas nos botões sinápticos gabaérgicos (HOLMGAARD ET AL., 2009).

Partindo destes conceitos, poder-se-ia esperar que agonistas gabaérgicos ou drogas que aumentassem os níveis de GABA na fenda sináptica, assim como moduladores da ação gabaérgica pudessem melhorar os sintomas psicóticos nos esquizofrênicos, tanto quando administrados sozinhos ou em combinação com antipsicóticos (BENES, 2009). Apesar disto, estudos farmacológicos direcionados para um aumento da atividade gabaérgica através do uso de benzodiazepínicos, não obtiveram até o momento resultados convincentes de efeitos específicos em esquizofrênicos (WOLKOWITZ; PICKAR, 1991). Uma das explicações possíveis para tais achados talvez seja a aparente pouca especificidade de tais drogas, o que provavelmente ocasiona uma sedação que suplanta qualquer efeito benéfico nos pacientes esquizofrênicos (COYLE, 2004). Logo, estratégias que utilizassem medicações mais específicas e menos sedativas para aumentar a ação gabaérgica

poderiam ter efeitos na sintomatologia nos esquizofrênicos sem tais efeitos deletérios.

Além da influência direta sobre os receptores e neurotransmissores, anos atrás o papel dos íons ganhou destaque na busca dos mecanismos por trás dos sintomas da esquizofrenia. Em particular, estudos das alterações do cálcio receberam bastante atenção da comunidade científica (HOLLISTER; GARZA-TREVINO, 1999). Isto levado pelas observações de que as concentrações do cálcio estavam alteradas em diferentes tecidos de pacientes psiquiátricos e de que algumas medicações psiquiátricas, por exemplo, a pimozida (GOULD ET AL., 1983), tinham a capacidade de bloquear os canais de cálcio, chegando-se a acreditar que daí vinha a explicação para o diferente perfil de resposta sintomática de tais medicações (DUBOVSKY; BUZAN, 1997).

Os estudos com a pimozida, um antipsicótico típico, da classe das difenilbutilpiperidinas, demonstraram a sua capacidade de bloquear os canais de cálcio voltagem dependente, de tal maneira que foi postulada a teoria de que tal característica teria papel importante no perfil terapêutico de tal droga (GOULD ET AL., 1983), o que levou a um crescente interesse no uso dos bloqueadores dos canais de cálcio sem conhecida ação central, como alternativas terapêuticas na psiquiatria. Os primeiros estudos demonstraram resultados positivos para o tratamento de mania e esquizofrenia, utilizando-se diferentes bloqueadores dos canais de cálcio, sendo o verapamil um dos mais estudados (HOLLISTER; GARZA-TREVINO, 1999). O verapamil, um bloqueador dos canais de cálcio utilizado em doenças cardiovasculares, estruturalmente semelhante às butilfenilpiperidinas, chegou a ser bastante estudada como alternativa de tratamento de transtornos mentais, tanto como

adjuvante aos psicotrópicos de uso corrente, ou em monoterapia (HOLLISTER; GARZA-TREVINO, 1999, BARTKO ET AL., 1991). Posteriormente, ocorreu uma diminuição de interesse por parte dos pesquisadores quanto ao uso de tais medicações na psiquiatria, visto que estudos clínicos bem conduzidos demonstraram que os bloqueadores dos canais de cálcio não eram superiores ao placebo no tratamento tanto de mania como da esquizofrenia (JANICAK ET AL., 1998; WALTON ET AL., 1996; HOLLISTER; GARZA-TREVINO, 1999). Apesar disto, continuava estabelecida a influência do influxo do cálcio extracelular para o citoplasma, sobre a liberação dos neurotransmissores das vesículas pré-sinápticas (STANLEY, 1997), o que manteve o interesse sobre os estudos dos canais de cálcio em busca de drogas que agissem no sistema nervoso central.

1.2. Pregabalina

A pregabalina é uma nova droga antiepiléptica, também usada para controle de dores neuropáticas pós-herpéticas, dores neuropáticas diabéticas e fibromialgia, que recentemente foi aprovada no tratamento de transtornos ansiosos na Europa. (ZOHAR ET AL., 2008). Trata-se de um ligante específico da subunidade $\alpha_2\delta$ dos canais de cálcio voltagem dependente neuronais, que atenua a despolarização induzida pelo influxo de cálcio nas terminações nervosas, resultando na diminuição da liberação de neurotransmissores (JAROGNIEW, 2009). Foi derivada da molécula da gabapentina, tendo seu mecanismo de ação anticonvulsivante muito semelhante ao da gabapentina,

diferindo desta por atravessar a barreira hematoencefálica com maior facilidade, atingindo níveis de ligação aos receptores $\alpha_2\delta$ neuronais de 2 a 18 vezes maior do que a gabapentina (LÓPEZ-TRIGO ET AL., 2006; SILVERMAN, 2008). Apesar de ambas as drogas serem estruturalmente relacionadas ao GABA e agirem através de um aumento da neurotransmissão gabaérgica, a pregabalina não interage com os receptores GABA_A e GABA_B (BEN-MENACHEM, 2004) ou benzodiazepínicos (LYDIARD ET AL., 2009), tampouco agem como inibidores da recaptação ou degradação do GABA (BIALER ET AL., 2001; BIALER ET AL., 2004; JAROGNVIEW, 2009), o que sugere que a pregabalina age através de um mecanismo de ação distinto da maioria das drogas utilizadas para as mesmas indicações (LÓPEZ-TRIGO ET AL., 2006). Parece ser uma droga que tem ação pré-sináptica, sem alterar a transmissão no neurônio pós-sináptico ou no músculo (JOSHI; TAYLOR, 2006). Sua afinidade aos receptores $\alpha_2\delta$ de outros órgãos como fígado, rim, pulmão, baço e coração é 30 vezes menor que no sistema nervoso, o que indica que seus efeitos sobre os canais de cálcio nestes órgãos serão mínimos em dose terapêuticas (LÓPEZ-TRIGO ET AL., 2006; HILL ET AL., 1993).

A pregabalina é uma droga que possui farmacocinética linear. É rapidamente e quase completamente absorvida pelo trato gastrointestinal após ingestão oral em jejum com pico das concentrações plasmáticas ocorrendo dentro de 1 hora após administração tanto de doses únicas como múltiplas. Apesar do índice de absorção ser reduzido de 25-30% quando administrado junto aos alimentos, a administração da pregabalina com alimentos não apresenta efeito clinicamente significativo sobre o grau de absorção deste medicamento. A pregabalina sofre metabolismo desprezível em humanos, não

fica ligada a proteínas plasmáticas (BIALER ET AL., 2002), sendo eliminada quase completamente inalterada da circulação sistêmica principalmente por excreção renal (RANDINITIS ET AL., 2003). Devido a tal aparente ausência de metabolismo, tem um favorável perfil de interação medicamentosa, não possuindo atividade inibitória ou de indução de enzimas hepáticas (BIALER ET AL., 2001; JAROGNVIEW, 2009).

Tem meia-vida de eliminação de 6,3 horas, atingindo o estado de equilíbrio dentro de 24 a 48 horas após repetidas tomadas. Com aproximadamente 90% de biodisponibilidade, se mostrou eficaz e segura nos estudos utilizando doses no intervalo de 150-600mg. É uma droga hidrofílica, ao contrário de muitas outras drogas que atuam no sistema nervoso central, cruzando a barreira hematoencefálica utilizando um sistema especializado de transporte (Sistema L), o mesmo que transporta alguns aminoácidos endógenos (VERREY, 2008).

É também interessante a constatação de que a pregabalina, mesmo em doses altas, não bloqueia totalmente os canais de cálcio nem a liberação dos neurotransmissores, o que tem implicações importantes quanto a sua segurança e toxicidade em casos de superdosagem (FREYNHAGEN ET AL., 2005).

Age aparentemente através da sua ligação a sub-unidade $\alpha_2\delta$ do canal de cálcio voltagem-dependente neuronal, reduzindo o influxo de cálcio, fazendo com que as vesículas citoplasmáticas de neurotransmissores não consigam se fundir na membrana celular, não permitindo a liberação na sinapse, o que culmina com a diminuição da excitabilidade neuronal (TAYLOR ET AL., 2006). Desta maneira, diminui-se principalmente a liberação sináptica

do glutamato e da substância P (FEHRENBACHER, 2003, DOOLEY ET AL., 2000b), assim como de outros neurotransmissores (ERRANTE; PETROFF, 2003; MICHEVA ET AL., 2006).

Apesar das evidências da falta de interação direta da pregabalina com os receptores NMDA (ERRANTE; PETROFF, 2003), o efeito da pregabalina na liberação espontânea e evocada de neurotransmissores foi bloqueado por um antagonista NMDA (D-AP5) (MICHEVA ET AL., 2006), o que sugere um possível papel da ativação dos receptores NMDA na ação da pregabalina. Isto sugere que a pregabalina pode de alguma forma interagir com o sistema glutamatérgico, podendo se mostrar útil no tratamento de transtornos psicóticos.

Um estudo avaliou os efeitos da pregabalina sobre as alterações induzidas pela ketamina em ratos (modelo de esquizofrenia em ratos), com resultados mostrando ação desta droga no alívio de hiperlocomoção induzida pela ketamina, o que reforça um provável papel da pregabalina sobre sintomas psicóticos (NUNES ET AL., 2012).

Além disto, há dois relatos de caso no qual a pregabalina foi adicionada ao tratamento como droga adjuvante em pacientes esquizofrênicos com alívio dos sintomas, com ênfase para alívio dos sintomas ansiosos. No primeiro relato (SCHÖNFELDT-LECUONA ET AL., 2009) a pregabalina foi adicionada ao tratamento como droga adjuvante em um paciente esquizofrênico que usava clozapina, com alívio dos sintomas durante um episódio de reagudização da doença, o segundo (ENGLISCH ET AL., 2010) é um grupo de 11 pacientes, 5 deles tratados com clozapina, resistentes a tratamento de ansiedade que tiveram melhora de sintomas psicóticos positivos e negativos com

concomitante retirada de tratamento com benzodiazepínicos e diminuição de doses de medicamentos antipsicóticos administrados. Tais relatos reforçam a teoria de que existe a possibilidade da pregabalina atuar em sintomas psicóticos, através de ação sobre o sistema glutamatérgico, tanto diretamente, ou por meio do incremento da atividade gabaérgica. Se tal teoria puder ser abalizada por estudos clínicos bem conduzidos, tal droga pode emergir como opção de tratamento adjuvante aos antipsicóticos atualmente utilizados, como foi o caso da lamotrigina, um outro medicamento anticonvulsivante que sabidamente tem ações que potencializam a ação antipsicótica da clozapina (ZOCCALI ET AL., 2007; WILLIAMS ET AL., 2006; IDRIS ET AL., 2005; KREMER ET AL., 2004; BRODY ET AL., 2004; BRODY ET AL., 2003; TIIHONEN ET AL., 2003).

É importante salientar que outros 2 relatos (ENGLISCH ET AL., 2012; GAHR ET AL., 2012), com participação dos mesmos pesquisadores que reportaram melhora dos sintomas de ansiedade psicótica, trazem casos de pacientes tratados com clozapina que tiveram aumento de nível sérico com a introdução de PGB, perigoso se não monitorado, o que pode limitar seu uso com pacientes tratados com clozapina.

1.3. Justificativa do Estudo

Nas duas últimas décadas, o estudo dos mecanismos neurobiológicos subjacentes aos transtornos psiquiátricos, bem como a investigação dos possíveis mecanismos e regiões cerebrais influenciadas por substâncias

psicofarmacológicas, recebeu importante contribuição das técnicas de neuroimagem funcional. Uma vez que os sinais e sintomas mais exuberantes dos transtornos mentais têm cursos tipicamente episódicos, o emprego de técnicas de neuroimagem funcional como método de pesquisa permite a investigação dos padrões de funcionamento cerebral subjacentes a variações do estado mental.

Assim, métodos de pesquisa foram desenvolvidos e adaptados a essas técnicas, na busca por achados biológicos que correlacionassem os estados clínicos observados nesses transtornos com uma maior confiabilidade. Entre os métodos desenvolvidos, destacam-se os de investigação das mudanças do funcionamento cerebral, relacionadas aos efeitos de drogas pesquisadas nos variados quadros psicopatológicos. Nesse contexto, o emprego da neuroimagem funcional no estudo dos efeitos das medicações no cérebro humano pode complementar os achados obtidos na pesquisa básica e clínica, com novas contribuições para o estudo de estratégias terapêuticas envolvendo estes compostos e para maior compreensão da fisiopatologia dos transtornos psiquiátricos (BHATTACHARYYA ET AL., 2009).

Dentre as técnicas de neuroimagem funcional mais conhecidas, a tomografia por emissão de fóton único (SPECT - Single Photon Emission Computed Tomography) e a tomografia por emissão de pósitrons (PET - Positron Emission Tomography), permitem a construção de mapas tridimensionais da atividade cerebral a partir da detecção de raios gama emitidos por traçadores marcados com isótopos radioativos, que são captados rapidamente pelo cérebro após administração venosa ou inalatória. Dependendo do tipo de traçador marcado, podem-se obter imagens

tomográficas do fluxo sanguíneo cerebral regional (FSCr) ou do metabolismo da glicose, ambos correlatos fiéis da atividade cerebral local. Na comparação entre ambas as técnicas, apesar de menor sensibilidade e resolução espacial do SPECT, em relação ao PET, o primeiro por ser mais disponível, permite o estudo com amostras maiores que as estudadas com PET, além da possibilidade de se utilizar métodos automáticos de análise voxel-voxel de imagens como o SPM, anteriormente utilizado apenas no uso do PET (CRIPPA, J.A; BUSATO, F.G.; MCGUIRE, P.K., 2004).

Apesar da neuroimagem ter contribuído para o maior entendimento dos efeitos centrais de medicações utilizadas para o tratamento da esquizofrenia, até o momento não existe nenhum estudo que procurou avaliar os mecanismos centrais relacionados às propriedades ansiogênicas e/ou ansiolíticas, bem como anticonvulsivantes e analgésicas da pregabalina em humanos. Uma vez que dados de estudos recentes apontam como os receptores que medeiam os efeitos psicológicos deste composto são desconhecidos, não está claro como ocorre o seu mecanismo de ação no cérebro.

1.4. Hipótese

Frente aos dados da existência de uma eficácia provável da pregabalina, ao menos como adjuvante, e do crescente interesse terapêutico no uso da mesma em diferentes transtornos, justifica-se um estudo de neuroimagem com esta substância. Este estudo poderá clarificar como a pregabalina age no cérebro de portadores de esquizofrenia, provavelmente modulando a perfusão

sanguínea cerebral em áreas sabidamente envolvidas nesta patologia; também poderá aumentar o nosso entendimento dos seus potenciais efeitos terapêuticos e fornecer base científica para o desenvolvimento de novas maneiras de tratar os problemas resultantes da esquizofrenia e de novas aplicações médicas da droga.

2. Objetivo

2.1. Objetivo geral: O presente estudo pretende investigar os efeitos da pregabalina no FSCr durante o estado de “repouso”, em portadores de esquizofrenia, usando SPECT, em um estudo cruzado, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo.

2.2. Objetivo específico: Investigar o efeito de duas diferentes doses (75 e 150 mg) da pregabalina no FSCr.

3. Materiais e Métodos

3.1. Participantes

Participaram do estudo 20 pacientes portadores de esquizofrenia, diagnosticados pelos critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico da Associação Psiquiátrica Americana – 4a edição (Diagnostic and Statistical Manual – DSM IV) que foram separados em dois grupos. Os pacientes foram selecionados dentre os pacientes em seguimento no Serviço de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

1ºGrupo: 10 indivíduos que nunca fizeram uso de pregabalina tomaram a dose de 75 mg.

2ºGrupo: 10 indivíduos que nunca fizeram uso de pregabalina tomaram a dose de 150 mg.

Critérios de inclusão:

- 1- Sexo masculino ou feminino
- 2- Idade mínima de 18 anos
- 3- Não ter feito uso de qualquer medicação psicotrópica que não antipsicóticos no período de 3 meses anteriores ao estudo
- 4- Não possuir histórico de trauma crânio-encefálico ou doença clínica, baseado em questionário semi-estruturado e em exame físico.
- 5- Diagnóstico pelo DSM-IV de esquizofrenia
- 6- Estar em uso estável de antipsicóticos, sem qualquer mudança nas medicações psicotrópicas nas últimas 6 semanas.

7- Não possuir diagnóstico comórbido de abuso de substância (exceto nicotina e cafeína) ou dependência dentro dos últimos 3 meses de acordo com os critérios do DSM-IV.

3.2. Instrumentos de avaliação

3.2.1 Escalas de avaliação clínica

3.2.1.1 Entrevista Clínica Estruturada para o DSM – IV (SCID)

Foi utilizada para triagem de voluntários a Entrevista Clínica Estruturada para o DSM - IV versão paciente - Structured Clinical Interview for DSM - III - R- SCID (SPITZER ET AL., 1990), traduzida e adaptada para o português (DELBEN ET AL., 1996).

3.2.1.2 Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (BPRS)

Para avaliar as alterações psicopatológicas dos voluntários durante a ação da pregabalina foi utilizada a Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica- Brief Psychiatric Rating Scale-BPRS (OVERALL; GORHAM, 1962) modificada por BECH (1986), traduzida e adaptada para o português (ZUARDI ET AL., 1994). A BPRS é composta de 18 itens, nos quais os pacientes são avaliados em entrevista clínica. A cada item é atribuído um valor de 0 a 4 de acordo com a gravidade dos sintomas observados. Os valores obtidos em cada item são então somados, produzindo um escore.

3.2.1.3 Escala visual analógica de humor (Visual Analog Mood Scale - VAMS)

Para avaliação dos estados subjetivos secundários à ação da pregabalina foi utilizada a VAMS (NORRIS, 1971), traduzida e adaptada para o português (ZUARDI; KARNIOL, 1981), que consiste de 16 escalas análogas para medir efeito de droga. Estas escalas são agrupadas em 4 fatores: ansiedade, sedação, dificuldade cognitiva e desconforto. Antes do experimento, cada um dos pacientes realizou uma sessão de treinamento para completar a escala.

3.3. Drogas

3.3.1 – Pregabalina

Cada cápsula de pregabalina contém 75 mg ou 150 mg de pregabalina, respectivamente. Pregabalina deve ser utilizado por via oral, com ou sem alimentos. As doses utilizadas para as diferentes indicações (adjuvante na epilepsia, transtorno de ansiedade generalizada, fibromialgia e dor neuropática), variam de 150mg/dia iniciais, divididos em duas tomadas, podendo chegar até 600mg ao dia.

Não há dados adequados sobre o uso de pregabalina em mulheres grávidas, estando esta classificada na categoria C de risco de gravidez, que engloba medicações nas quais apesar da possibilidade de efeitos teratogênicos, não há estudos controlados em mulheres ou não há estudos controlados disponíveis em animais que os demonstrem. Logo, seu uso em grávidas tem de ser bastante criterioso, pois não foi descartada a possibilidade

de alterações no feto. É contra indicada na lactação, por ser excretada no leite materno.

A pregabalina foi fornecida pelos Laboratórios Pfizer Ltda do Brasil.

3.3.2 Placebo

O placebo foi fornecido em cápsulas idênticas às da pregabalina, contendo amido de milho.

3.4. Procedimento

3.4.1 Recrutamento

Os voluntários foram convidados a participar do estudo e foram incluídos após a leitura e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido pelo voluntário (TCLE) e seu responsável quando necessário. Como já mencionado, os pacientes esquizofrênicos foram triados entre os pacientes já atendidos no serviço da psiquiatria do HCFMRP-USP.

O estudo foi conduzido no Laboratório de Psicofarmacologia, localizado no terceiro andar do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, os exames de imagem foram feitos no departamento de medicina nuclear do mesmo hospital.

O estudo segue o modelo duplo-cego do tipo “cruzado”.

3.4.2 SPECT

Para comparar a diferença do fluxo sanguíneo regional cerebral após o uso da pregabalina e o repouso, cada indivíduo foi avaliado em dois momentos diferentes. Voluntários foram instruídos a não fazer uso de bebida alcoólica nas

48 horas que antecedem a visita ao laboratório e, do mesmo modo, cafeína nas 4 horas anteriores.

Na primeira sessão, após um período de 30 minutos de adaptação, os pacientes receberam uma dose única de pregabalina (75 ou 150 mg) via oral ou placebo, em um procedimento duplo-cego.

As aquisições das imagens de SPECT foram realizadas 120 minutos após a ingestão da droga.

A primeira avaliação na VAMS foi feita no final do período de adaptação, antes da ingestão da droga, a segunda foi feita 60 minutos após ingestão da droga, imediatamente antes da inserção da cânula, a terceira VAMS foi feita imediatamente após aquisição da imagem, e a última imediatamente antes da liberação do participante. Na segunda sessão, foi realizado um procedimento idêntico com exceção na ordem da substância administrada (i.e., aqueles que receberam pregabalina na primeira sessão, receberam placebo na segunda e *vice-versa*). Os participantes foram informados de que receberam isoladamente pregabalina e placebo em cada um dos experimentos, mas não foram informados em qual ordem. Os investigadores também ficaram cegos quanto ao conteúdo das cápsulas até o final do experimento, com exceção de um colaborador, encarregado de preparar as cápsulas e registrar que droga foi administrada em que dia.

3.4.3 Protocolo de SPECT

A aquisição do SPECT cerebral começou 30 minutos após a injeção do traçador, que foi feita com os pacientes em repouso, de olhos abertos, em ambiente quieto e escuro, sem falar e sem estímulo sonoro. As imagens foram adquiridas em uma gamma câmara SOPHA de duas cabeças (Vision DST,

SMV America, Twinsburg, Ohio, U.S.A.), equipada com colimados de baixa energia e alta resolução (LEHR), fotopicocentrado em 140 keV e janela de aceitação de 20%, 32 projeções por cabeça acima de 360° em uma matriz 128 x 128, tempo de aquisição de 30 minutos e cerca de 100,000 contagens/projeções/cabeça. As projeções foram reconstruídas utilizando OSEM, em uma workstation EBW (Philips Healthcare, Cleveland, Ohio, USA), filtro Butterworth (ordem 2, frequência de cutoff 0.26) e reconstruídas em fatias transaxiais paralelas à linha orbito-meatal, da qual secções coronais foram produzidas. Depois de reconstruídas, as imagens passaram por correção de atenuação com método de Chang (coeficiente 0.12/cm).

3.4.4 Processamento e análise das imagens

As imagens foram processadas no laboratório do Departamento de Medicina Nuclear do Hospital das clínicas de Ribeirão Preto, sob supervisão do professor Lauro Wichert-Ana, e analisadas em parceria com o laboratório do professor Jordi Riba, no Sant Pau Biomedical Research Institute da Espanha. A análise foi feita usando o programa SPM VIII (FRISTON ET AL., 1996). Os dados transaxiais foram convertidos no formato Analyze e reorientados na convenção neurológica (i.e, esquerdo=esquerdo). As imagens foram realinhadas às imagens pregabalina usando interpolação.

Deformações lineares (translações e rotações) e não-lineares (7x8x7 funções básicas não-lineares) foram usadas para registrar as imagens no espaço anatômico padrão do SPM para imagens de SPECT, que é o formato padrão do Montreal Neurological Institute (MNI). Finalmente, um filtro Gaussiano isotrópico de 16 mm (FWHM) foi aplicado para diminuir as diferenças individuais e para conformar os dados na teoria Gaussiana de

Campo Randômico (FRISTON ET AL., 1996), para permitir a subsequente aplicação de testes estatísticos paramétricos.

As comparações da captação regional do traçador entre as duas condições (placebo versus pregabalina) foram realizadas de um modo voxel-a-voxel usando testes-t emparelhados. Antes do teste estatístico, a captação regional de ^{99m}Tc -ECD (etil cisteinato dímero marcado com tecnécio- 99m) de cada voxel para cada paciente foi padronizada para a média global de captação da imagem daquele determinado sujeito, usando escalonamento proporcional. Somente voxels com intensidade de sinal acima de um limiar de 0,8 da média global (calculado usando valores padronizados) entraram na análise estatística. Resultantes estatísticas em cada voxel foram transformadas em escores Z, limitados em $Z=2,33$ (correspondente a $p<0,01$; monocaudal) e apresentadas visualmente como mapas estatísticos paramétricos tridimensionais (SPM) no espaço padrão (TALAIRACH; TORNoux, 1988). Os focos observados foram considerados como significativos caso incluam voxels com escores Z com valores de 3,09 ou maiores (correspondendo a um $p<0,001$; monocaudal) e contendo mais do que 20 voxels. Níveis de $p<0,001$, não-corrigidos para comparações múltiplas, têm sido frequentemente usados em análises anteriores com SPM em estudos com PET (DOUGHERTY ET AL., 1999; BREMNER ET AL., 1999b) e com SPECT (BLACKWOOD ET AL., 1999; BUSATTO ET AL., 2000; CRIPPA ET AL., 2004) e são considerados como boa proteção para evitar resultados falso-positivos quando existe hipóteses claras para a localização dos achados. Os mapas estatísticos paramétricos também foram inspecionados para diferenças em outras regiões não previstas. Estas áreas foram consideradas como estatisticamente significativas somente se

resistissem à correção para comparações múltiplas, baseado na teoria Gaussiana de Campo Randômico ($p < 0,05$) (FRISTON ET AL., 1996).

Para cada agrupamento de voxel que demonstrou diferenças entre as condições, foram calculadas estimativas para a média, mediana e máxima porcentagem de mudança da taxa de ECD contada (e suas variâncias). Estes índices foram obtidos separando-se o valor do teste t de student de cada voxel nos seus principais componentes, com o numerador do t estatístico usado como uma aproximação da magnitude de mudança de sinal para cada contraste (placebo > pregabalina ou pregabalina > placebo), e o denominador (o erro padrão) usado para calcular as variâncias. As coordenadas do MNI para os voxels de máxima significância estatística para cada região anatômica cerebral, incluída em um determinado agrupamento, foram convertidas para o sistema de Talairach e Tournoux (1988) usando o método descrito por BRETT ET AL., (2002).

3.4.5 Análise estatística

As duas aplicações da BPRS foram submetida a ANOVA para medidas repetidas nas sessões pregabalina e placebo, considerando-se os fatores tempo, dose (75 e 150 mg) e a interação entre os fatores. Uma ANOVA de medidas repetidas também foi usada para os 4 fatores da VAMS nas sessões pregabalina e placebo, as diferenças entre pregabalina e placebo em cada fase da sessão experimental (0, 1:00, 2:00, 2:20, 3:00), dose e a interação fase e dose.

4. Aspectos Éticos

O estudo foi submetido para apreciação e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Médica do HC-FMRP-USP.

Os sujeitos que preencheram os critérios necessários para constituir a amostra do presente estudo foram convidados a participar da pesquisa, sendo esta absolutamente voluntária. Foi assegurado ao sujeito no momento do convite, que havia total liberdade de retirar seu consentimento em qualquer momento no transcorrer da pesquisa e deixar de participar do estudo sem que isso lhe trouxesse qualquer prejuízo. Do mesmo modo, a não participação no estudo não acarretou qualquer prejuízo no atendimento e seguimento no HC-FMRP-USP.

Para todos os voluntários foi lido o termo de consentimento (ANEXO 1), fornecendo-lhes informações sobre a justificativa, objetivos, procedimentos, riscos e benefícios do estudo ao qual foram sendo convidados a participar. Somente foram aceitos no estudo sujeitos que assinarem o TCLE.

A todos os voluntários foram garantidos os direitos de receber informações e esclarecimentos quanto a qualquer dúvida que surgisse no transcorrer do procedimento e informação atualizada sobre o estudo, ainda que isso pudesse afetar sua vontade de continuar participando. Da mesma forma, foi garantida a segurança de não serem identificados, bem como de que todas as informações fornecidas por eles serão mantidas sob caráter confidencial. Os sujeitos foram ressarcidos das despesas decorrentes da participação na pesquisa (transporte, alimentação, etc.).

A dose do marcador ^{99m}Tc -ECD para o experimento, foi a menor (20mCi) dentro da faixa sugerida (20-30 mCi) em recente consenso internacional (JUNI ET AL., 1998). Estudos anteriores de SPECT em voluntários saudáveis (CRIPPA ET AL., 2004) com doses do traçador iguais ao do presente estudo; em pacientes epiléticos (WICHTER-ANA ET AL., 2001) e em psicóticos (GUARNIERI, 2000) – com doses maiores – já foram submetidos e aprovados pela Comissão de Ética do HCFMRP-USP - Proc. nº 3137/2010:- “Efeito da pregabalina no fluxo sanguíneo regional cerebral em voluntários saudáveis e pacientes portadores de esquizofrenia” (ANEXO 5).

5. Resultados

5.1 Características demográficas e clínicas

Os dois grupos de voluntários (pregabalina 75mg e 150mg) não apresentaram diferenças significativas com relação às características sócio-demográficas avaliadas, conforme demonstram os dados apresentados na Tabela 1.

TABELA 1 – Características demográficas dos voluntários

	<i>Grupos</i>				<i>Estatística</i>		
	Pregab 75 (n=10)		Pregab 150 (n=10)				
	Média	DP	Média	DP	T	Gl	p
Idade	32,7	7,68	36,6	8,95	1,045	1	0,362
	N	%	N	%	X₂	Gl	p
Gênero					1,818	1	0,474
Masculino	8	80,0%	10	100,0%			
Feminino	2	20,0%	0	0,0%			
Ocupação					1,818	1	0,178
Inativo	7	66,6%	4	40,0%			

DP=desvio padrão; N=número de sujeitos; %=porcentagem; t=teste t para amostras independentes; X₂=teste do qui-quadrado; F=teste de variância; gl= grau de liberdade; p=significância estatística; N=número de voluntários

A tabela 2, abaixo, apresenta os resultados da BPRS para os dois grupos e nas duas sessões experimentais (droga x placebo). Conforme se observa, não houve diferenças significativas de pontuação entre os grupos ou doses (Tempo: $F_{3,54}=1,759$; $p=0,166$, Interação Tempo – Dose: $F_{3,54}=2,281$; $p=0,09$, Dose: $F_{1,18}=0,05$; $p=0,947$).

TABELA 2 – Avaliação sintomatológica com a BPRS dos voluntários durante as sessões experimentais

BPRS	Grupos							
	Pregab 75		Placebo 75		Pregab 150		Placebo 150	
	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós
Média (DP)	11,5(4,71993)	10,7(5,43752)	12,2(6,17882)	12,8(6,10646)	12,0(5,087702)	12,1	11,6	12,1
Estatística BPRS						$F_{3,54}$	p	
Tempo						1,759	0,166	
Interação BPRS-Dose						2,281	0,090	
						$F_{1,18}$	p	
Dose						0,005	0,947	

DP=desvio padrão; Pré=valores da aplicação da BPRS antes do procedimento; Pós= valores da aplicação da BPRS após o procedimento; F=teste de variância; p=significância estatística.

A Tabela 3 apresenta os dados da VAMS coletados nas diferentes fases de cada sessão experimental e divididos de acordo com os quatro fatores da escala.

TABELA 3 - Avaliação sintomatológica com os 4 fatores da VAMS dos voluntários durante as sessões experimentais

VAMS	Pregab 75				Placebo 75				Pregab 150				Placebo 150					
	Pré	Ant	Pós	Final	Pré	Ant	Pós	Final	Pré	Ant	Pós	Final	Pré	Ant	Pós	Final		
Ans. M (DP)	34,1416 (16,59799)	23,3947 (16,44123)	34,3560 (23,64671)	30,7347 (14,82240)	38,3528 (16,38212)	38,4166 (18,38155)	28,7652 (18,99474)	28,3294 (18,08859)	38,6636 (17,37764)	325173 (1058596)	35,6555 (18,22465)	34,8384 (21,45881)	44,2081 (16,39443)	33,5415 (14,99342)	42,6676 (20,45516)	38,9671 (17,58140)	$F_{7,126}$	p
Fase																	1,452	0,191
Int. Fase-Dose																	0,874	0,529
																	$F_{1,18}$	p
Dose																	1,071	0,314
Sed.M (DP)	43,5349 (10,48228)	43,8438 (21,0069)	42,4778 (16,17065)	44,0821 (18,20639)	50,7573 (12,62114)	49,7687 (13,82720)	45,5199 (14,57751)	43,1361 (11,55614)	44,3455 (16,88909)	37,6869 (20,46756)	42,5542 (22,19598)	36,2196 (21,70964)	45,7266 (12,13958)	36,3811 (18,19508)	40,1062 (20,14638)	37,9043 (14,51046)	$F_{7,126}$	p
Fase																	0,821	0,572
Int. Fase-Dose																	0,602	0,753
																	$F_{1,18}$	P
Dose																	0,970	0,338
D. Cog. M(DP)	46,5277 (21,20094)	42,7745 (16,82524)	48,3642 (25,42705)	48,1476 (24,46080)	42,0860 (21,18633)	44,9170 (22,82053)	40,9247 (22,37861)	45,1705 (17,78629)	36,9169 (13,21471)	46,0915 (23,20048)	41,4211 (27,68430)	38,3572 (29,19019)	45,3317 (17,96854)	35,1531 (17,73639)	39,1229 (23,78742)	38,6926 (18,25052)	$F_{7,126}$	P
Fase																	0,244	0,973
Int.Fase-Dose																	0,544	0,8
																	$F_{1,18}$	P
Dose																	0,497	0,49
Des. M. (DP)	33,3151 (14,07216)	33,6450 (24,02447)	27,1914 (14,80746)	33,4833 (16,67732)	36,6324 (7,99601)	36,8626 (16,04560)	34,4547 (13,82357)	30,0329 (12,82159)	42,3323 (15,47544)	31,3175 (12,86337)	30,6123 (11,64115)	24,3593 (15,24681)	40,2752 (16,72024)	30,2302 (17,87459)	31,1522 (19,17678)	34,8932 (9,12153)	$F_{7,126}$	P
Fase																	1,959	0,160
Int.Fase-Dose																	1,538	0,160
																	$F_{1,18}$	P
Dose																	0	0,991

Ans=Ansiedade; Sed=Sedação; D. Cog=Dificuldade cognitiva; Des=Desconforto; M=Média; Int=interação; DP=desvio padrão; Pré=valores da aplicação da VAMS antes do início do procedimento; Ant=VAMS antes do exame de SPECT; Pós=VAMS após exame de SPECT; Final=VAMS após repouso; F=teste de variância; p=significância estatística.

A análise dos resultados da VAMS compreendendo os fatores ansiedade, sedação, dificuldade cognitiva e desconforto não demonstrou diferenças entre as fases ou doses.

5.2 SPECT

Os dados obtidos através do SPECT mostram que ambas as doses de pregabalina testadas foram associadas a mudanças de perfusão cerebral em diferentes áreas e em ambos os sentidos, com aumentos e diminuições. Abaixo, apresentamos os resultados para cada dose específica.

A administração de pregabalina na dose de 75 mg foi associada a redução de perfusão na porção posterior do cerebelo esquerdo, nos giros parahipocampal e frontal superior e na ínsula. Estes dados são apresentados em detalhe na Tabela 4.

Tabela 4. Áreas com redução de perfusão cerebral associada à administração de 75mg de pregabalina.

Região cerebral ^a	Dose ^b	Coordenadas Talairach ^c			Pico Z-score ^d	Número de voxels ^e
		X	Y	Z		
Porção posterior do cerebelo esquerdo, túbero (BA/NE)	75mg	-40	-78	-26	3.86	54
HD, Giro parahipocampal (BA19)	75mg	30	-48	0	3.72	57
HE, Giro frontal superior (BA6)	75mg	-6	10	56	3.61	74
HD, Ínsula (BA13)	75mg	42	10	18	3.60	105
HD, Giro frontal inferior (BA9)	75mg	44	14	26	3.49	105

^a Os números são referentes às áreas de Broadman (Broadman area - BA), quando as coordenadas não apontam área de Brodman específica (BA/NE), HE – Hemisfério esquerdo, HD – Hemisfério direito

^b Dose da droga administrada

^c Coordenadas do voxel de significância estatística máxima dentro de cada região, de acordo com o atlas de Talairach and Tournoux (1988)

^d Z-score para o voxel de significância máxima dentro do agrupamento

^e Número total de voxels dentro do agrupamento

A Figura 1 fornece uma representação gráfica das áreas que apresentaram perfusão reduzida com a dose de 75 mg de pregabalina.

Figura 1. Áreas com redução de perfusão cerebral associadas à administração de 75 mg de pregabalina em contraste com placebo.

Em contraste com os dados acima, a administração de 75 mg de pregabalina provocou aumento da perfusão em uma região correspondente à área 36 de Brodmann em comparação com a administração de placebo. A Tabela 5 apresenta estes dados e a Figura 2 representa a localização da área de perfusão aumentada.

Tabela 5. Área com aumento de perfusão cerebral associado à administração de 75mg de pregabalina.

Região cerebral ^a	Dose ^b	Coordenadas Talairach ^c			Pico Z-score ^d	Número de voxels ^e
		X	Y	Z		
HD, Lobo límbico, uncus (BA36)	75mg	30	0	-28	4.03	69

^a Os números são referentes às áreas de Brodmann (Brodmann area - BA), quando as coordenadas não apontam área de Brodmann específica (BA/NE), HE – Hemisfério esquerdo, HD – Hemisfério direito

^b Dose da droga administrada

^c Coordenadas do voxel de significância estatística máxima dentro de cada região, de acordo com o atlas de Talairach and Tournoux (1988)

^d Z-score para o voxel de significância máxima dentro do agrupamento

^e Número total de voxels dentro do agrupamento

Figura 2. Área (BA36) com aumento de perfusão cerebral associado à administração de 75 mg de pregabalina em contraste com placebo.

Assim como a dose de 75 mg, a dose de 150 mg de pregabalina também foi associada a reduções e aumentos de perfusão em regiões cerebrais específicas relativamente à administração de placebo. A Tabela 6 apresenta os dados referentes ao aumento de perfusão em uma área correspondente ao giro frontal medial.

Tabela 6. Área com redução de perfusão cerebral associada à administração de 150 mg de pregabalina.

Região cerebral ^a	Dose ^b	Coordenadas Talairach ^c			Pico Z-score ^d	Número de voxels ^e
		X	Y	Z		
HE, Giro frontal medial (BA6)	150mg	-8	-26	56	3.79	62

^a Os números são referentes às áreas de Broadman (Broadman area - BA), quando as coordenadas não apontam área de Brodman específica (BA/NE), HE – Hemisfério esquerdo, HD – Hemisfério direito

^b Dose da droga administrada

^c Coordenadas do voxel de significância estatística máxima dentro de cada região, de acordo com o atlas de Talairach and Tournoux (1988)

^d Z-score para o voxel de significância máxima dentro do agrupamento

^e Número total de voxels dentro do agrupamento

A Figura 3, abaixo, ilustra a localização da área mencionada.

Figura 3. Área (BA6) com redução de perfusão cerebral associada à administração de 150 mg de pregabalina em contraste com placebo.

Além desta área com redução de perfusão, a administração da dose de 150 mg de pregabalina foi associada a aumento de perfusão relativo à condição placebo em grupos de voxels correspondentes à tonsila cerebelar e aos giros pré-central e frontal inferior, conforme descrito na Tabela 7.

Tabela 7. Áreas com aumento de perfusão cerebral associado à administração de 150 mg de pregabalina.

Região cerebral ^a	Dose ^b	Coordenadas Talairach ^c			Pico Z-score ^d	Número de voxels ^e
		X	Y	Z		
CE, Tonsila cerebelar (BA/NE)	150mg	-54	-54	-38	4.80	143
HE, Giro pré-central (BA6)	150mg	-62	2	8	4.15	428
HE, Giro frontal inferior (BA47)	150mg	-42	30	-14	3.59	56

^a Os números são referentes às áreas de Broadman (Broadman area - BA), quando as coordenadas não apontam área de Brodman específica (BA/NE), CE – Cerebelo esquerdo, CD – Cerebelo direito, HE – Hemisfério esquerdo, HD – Hemisfério direito

^b Dose da droga administrada

^c Coordenadas do voxel de significância estatística máxima dentro de cada região, de acordo com o atlas de Talairach and Tournoux (1988)

^d Z-score para o voxel de significância máxima dentro do agrupamento

^e Número total de voxels dentro do agrupamento

A Figura 4 ilustra a localização das áreas cerebrais onde se verificou aumento de perfusão com a dose de 150 mg de pregabalina.

Figura 4. Áreas com aumento de perfusão cerebral associado à administração de 150 mg de pregabalina em contraste com placebo.

Em uma análise adicional, comparamos os efeitos da administração das duas doses de pregabalina como uma condição única em contraste com a administração de placebo.

Conforme demonstra a Tabela 8, a administração de pregabalina (independentemente de dose) foi associada a redução de perfusão em áreas correspondentes ao giro frontal superior e ao giro do cíngulo, comparativamente à administração de placebo.

Tabela 8. Áreas com redução de perfusão cerebral associada à administração de pregabalina (75 mg + 150 mg).

Região cerebral ^a	Dose ^b	Coordenadas Talairach ^c			Pico Z-score ^d	Número de voxels ^e
		X	Y	Z		
HE, Giro frontal superior (BA6)	75 + 150mg	-6	6	58	4.06	303
HD, Lobo límbico, Giro do cíngulo	75 + 150mg	2	-42	38	3.63	55

^a Os números são referentes às áreas de Broadman (Broadman area - BA), quando as coordenadas não apontam área de Brodman específica (BA/NE), HE – Hemisfério esquerdo, HD – Hemisfério direito

^b Dose da droga administrada

^c Coordenadas do voxel de significância estatística máxima dentro de cada região, de acordo com o atlas de Talairach and Tournoux (1988)

^d Z-score para o voxel de significância máxima dentro do agrupamento

^e Número total de voxels dentro do agrupamento

A figura 5 ilustra a localização das áreas mencionadas.

Figura 6. Áreas de redução de perfusão cerebral associadas à administração de pregabalina (75mg+150mg) em contraste com placebo.

Por fim, a administração de pregabalina (independentemente de dose) foi associada a aumento de perfusão em agrupamentos de voxels correspondentes ao córtex, no cerebelo, e ao giro temporal medial. A Tabela 9 apresenta mais detalhes sobre estes resultados e a Figura 6 ilustra a localização destas áreas.

Tabela 9. Áreas com aumento de perfusão cerebral associado à administração de pregabalina (75 mg + 150 mg).

Região cerebral ^a	Dose ^b	Coordenadas Talairach ^c			Pico Z-score ^d	Número de voxels ^e
		X	Y	Z		
Cerebelo direito, Culmen	75 + 150mg	24	-28	-28	4.02	58
Giro temporal medial (BA21)	75 + 150mg	34	0	-30	3.83	84

^a Os números são referentes às áreas de Broadman (Broadman area - BA), quando as coordenadas não apontam área de Brodman específica (BA/NE), HE – Hemisfério esquerdo, HD – Hemisfério direito

^b Dose da droga administrada

^c Coordenadas do voxel de significância estatística máxima dentro de cada região, de acordo com o atlas de Talairach and Tournoux (1988)

^d Z-score para o voxel de significância máxima dentro do agrupamento

^e Número total de voxels dentro do agrupamento

Figura 7. Áreas de aumento de perfusão cerebral associadas com a administração de pregabalina (75mg+150mg) em contraste com placebo.

6. Discussão

Até a finalização da realização desta dissertação não havia, bem como ainda não há, nenhum outro estudo clínico investigando os efeitos da pregabalina em pacientes portadores de esquizofrenia utilizando técnicas de neuroimagem funcional, particularmente SPECT.

A investigação sobre o efeito da pregabalina em portadores de esquizofrenia, realizada no presente trabalho, segue o interesse crescente em drogas anticonvulsivantes, pela observação de seus efeitos em diferentes transtornos, e a consequente necessidade de elucidar seu mecanismo de ação com vistas a desenvolver melhores tratamentos. O presente estudo dá sequência à linha de investigação iniciada com estudo realizado em parceria entre nosso laboratório (Laboratório de Neurociências Translacional – Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto) e o Neurochemical Research Unit and Schizophrenia Research Unit (Canadá), (NUNES, ET AL., 2012), que procurou investigar em estudo animal o efeito da pregabalina em ratos aos quais havia sido administrada ketamina, como modelo de psicose induzida. Os resultados mostraram que os ratos sob efeito de ketamina tiveram hiperlocomoção significativamente reduzida com a administração de pregabalina, o que faz supor seu potencial terapêutico em humanos.

Há ainda dois relatos de pacientes portadores de esquizofrenia aos quais foi administrada pregabalina como adjuvante ao tratamento antipsicótico com consequente diminuição de sintomas, um deles com um pacientes,

(SCHONFELDT-LECUONA ET AL., 2009), onde a pregabalina foi utilizada como potencializador dos efeitos ansiolíticos do tratamento e o outro com onze pacientes, (ENGLISCH ET AL., 2010), onde foi observada uma redução significativa dos sintomas em tal magnitude que permitiu a redução das doses dos medicamentos antipsicóticos e a total retirada das medicações benzodiazepínicas utilizadas concomitantemente.

O primeiro relato (SCHONFELDT-LECUONA ET AL., 2009) é o de um paciente de 33 anos com histórico de 15 anos de esquizofrenia paranoide, de acordo com diagnóstico realizado com DSM-IV, sem comorbidade, tratado há 8 anos com clozapina 600-800mg. Embora os sintomas de alucinação auditiva verbal tivessem diminuído, medo e ansiedade persistiam. A exacerbação de sintomas alucinatorios e delirantes ocasionaram nova internação. Durante a internação a dose de clozapina chegou a 1000mg, e amilsuprida 400mg foi introduzida como adjuvante, com diminuição parcial dos sintomas psicóticos e persistência de intensa ansiedade. Houve a interrupção da amilsuprida e introdução de pregabalina 600mg. Com a combinação de clozapina e pregabalina observou-se melhora dos sintomas de alucinação auditiva verbal e ansiedade, medidas com escalas BPRS e PANSS. O segundo relato (ENGLISCH ET AL., 2010) consiste de 11 pacientes (5 homens, 6 mulheres), 10 deles portadores de esquizofrenia e um portador de transtorno esquizoafetivo, todos diagnosticados segundo critério do DSM-IV, com média de tempo de doença de 10,8 anos, todos refratários a tentativas de tratamento de ansiedade. As drogas antipsicóticas utilizadas no tratamento dos pacientes foram olanzapina (5 pacientes), clozapina (5 pacientes) e aripiprazol (1 paciente). Três pacientes eram tratados com combinações de antipsicóticos

(olanzapina/amilsuprida, olanzapina/aripiprazol e clozapina/bromperidol). Antidepressivos (3 pacientes) e benzodiazepínicos (5 pacientes) foram administrados na tentativa de diminuir sintomas de ansiedade, sem sucesso. A pregabalina foi introduzida com dose inicial de 75mg e foi ajustada a cada caso de acordo com avaliação clínica. As alterações dos sintomas foi avaliada com as escalas HAM-A (para ansiedade), CDSS (humor) e PANSS (sintomas psicóticos positivos e negativos e psicopatologia global), mostrando melhora estatisticamente significativa de sintomas de ansiedade, humor e sintomas psicóticos positivos e negativos, o que reforça a validade da presente investigação.

Para avaliar o efeito da administração aguda da pregabalina, foram utilizadas duas escalas para avaliação sintomatológica, para verificar se com a administração da medicação haveria qualquer alteração nos sintomas. A BPRS é composta de 18 itens, nos quais os pacientes são avaliados em entrevista clínica. A cada item é atribuído um valor de 0 a 4 de acordo com a gravidade dos sintomas observados. Os valores obtidos em cada item são então somados, produzindo um escore. A análise da BPRS foi realizada considerando duas avaliações feitas em dois momentos de aplicação da escala a cada participante, na chegada do voluntário ao laboratório, e após o repouso final. O resultado da análise não apresentou dados estatisticamente significativos ($p \leq 0.05$).

A VAMS é composta por 16 itens que visam avaliar mudanças de humor em quatro fatores – ansiedade, sedação, dificuldade cognitiva e desconforto. A escala foi aplicada quatro vezes ao longo de cada dia de exame e a análise seguiu tratamento semelhante ao dado à BPRS, com análise de variância de

medidas repetidas. O resultado da análise da VAMS não apresentou dados estatisticamente significativos ($p \leq 0.05$).

O fato de ambas as escalas não apresentarem alterações estatisticamente significativas ($p \leq 0.05$), possivelmente se deve à droga ter sido administrada uma única vez, limitando sua eficácia em alterar os sintomas, o que é usualmente atingido através de tratamento continuado. Além disso, as doses utilizadas foram relativamente baixas, quando comparadas com as doses usualmente utilizadas clinicamente. Tal fato foi uma opção dos pesquisadores, para permitir a plena participação e envolvimento dos voluntários nos procedimentos de investigação. Ainda assim, diversos voluntários referiram algum grau de sedação ao longo do experimento. Não foram reportados outros efeitos colaterais significativos.

É importante salientar ainda que embora a BPRS e a VAMS não tenham apresentado dados expressivos, elas permitiram avaliar o estado dos pacientes na coleta de dados, mostrando que não houve mudança de exacerbação de sintomas. Isto é, com a administração única de pregabalina para o estudo não houve melhora, nem piora dos sintomas dos pacientes.

Entre os achados de alteração de perfusão encontrados na análise das imagens de SPECT, alguns deles corroboram a possível aplicação da pregabalina em sintomas psicóticos, assim como teorias que têm sido discutidas recentemente sobre o papel da interconectividade de estruturas corticais e sua neurotransmissão na esquizofrenia.

As imagens analisadas mostram áreas com alterações de diminuição e aumento da perfusão sanguínea identificadas no encéfalo através de mapeamento com coordenadas Talairach, que podem supostamente ser

correlacionadas com hipo e hiperativação destas áreas. A intensidade de ativação é indicada com escores de pico Z, a extensão da área ativada é indicada pelo número de voxels.

A dose de 75mg de pregabalina mostrou hipoativação em estruturas corticais frontais (giro frontal superior, giro frontal inferior), límbicas (giro parahipocampal, ínsula) e cerebelar (túbero). O escore Z não apresentou grande variação entre estas estruturas, com picos entre 3,49 (giro frontal inferior) e 3,86 (túbero), ínsula e giro frontal inferior foram as áreas de maior número de voxels (ambos 105), entre as áreas hipoativadas com dose de 75mg de pregabalina. A única área que apresentou hiperatividade com a dose de 75mg foi o unco, com pico Z de 4.03 e 69 voxels.

Com a dose de 150mg, a única área hipoativada foi o giro frontal medial, com pico Z de 3,79 e 62 voxels. Áreas que apresentaram hiperativação com a mesma dose foram a tonsila cerebelar, pico Z de 4,8, e 143 voxels, giro pré-central, com pico Z de 4,15 e 428 voxels, e giro frontal inferior, com pico Z de 3,59 e 56 voxels.

A sobreposição de doses mostrou hipoativação no giro frontal superior, com pico Z de 4,06 e 303 voxels, e giro do cíngulo com pico Z de 3,63 e 55 voxels. As áreas que apresentaram hiperativação foram o culmen com pico Z de 4,02 e 58 voxels e o giro temporal medial, com pico Z 3,83 e 84 voxels.

Como esperado, a dose de 150mg atingiu os escores mais altos de intensidade de ativação (pico Z=4,8 na tonsila cerebelar) e maior número de voxels (428 giro pré-central).

Embora seja curioso que uma mesma medicação promova hipoativação de algumas regiões e hiperativação de outras, e que uma delas inclusive, o giro

frontal medial, apresenta hipo e hiper ativação, tal achado não é incomum em estudos de neuroimagem funcional, particularmente se considerarmos que utilizamos doses diferentes e que essas podem modular de maneira não linear a neurotransmissão nestas regiões. Esta afirmação pode ser reforçada inclusive por um outro dos poucos estudos de neuroimagem funcional com a pregabalina. KIM ET AL. (2013) utilizando ressonância magnética funcional em pacientes com fibromialgia sob tratamento com pregabalina encontraram que as regiões moduladas pela pregabalina são muito semelhantes às observadas no presente estudo, embora em sentido contrário. Cabe ressaltar que eles utilizaram pacientes em tratamento prolongado com a pregabalina. Além disso, comparando pacientes respondedores, com não respondedores e com voluntários saudáveis, essas diferentes direções de modulação em áreas semelhantes ficaram ainda mais ressaltadas.

Em outro estudo utilizando doses bem semelhantes aos do nosso (50 mg e 200 mg, em dose única), AUPPERLE ET AL. (2012) encontraram que a pregabalina modulou o reconhecimento de expressões faciais agindo em áreas bastante semelhantes às por nós observadas, especialmente na ínsula.

As estruturas que mostraram alterações pertencem principalmente a 3 áreas principais, ao lobo frontal (giros frontais pré-central, superior, medial e inferior), lobo límbico (giros do cíngulo, parahipocampal, ínsula, e unco), cerebelo (tonsila cerebelar, culmen e túbero). A única exceção fora destes grupos foi o giro temporal medial temporal, no lobo temporal.

O lobo frontal é uma área que sabidamente apresenta alterações em esquizofrenia caracterizadas como hipofrontalidade e relacionadas com diminuição de volume em pacientes crônicos (COYLE 2004) e fluxo sanguíneo

relacionado com pobreza psicomotora, desorganização, distorção da realidade e alucinação auditória também em pacientes crônicos (LIDDLE ET AL., 1992), além de déficits cognitivos e de memória, como mostra uma revisão recente sobre o envolvimento do lobo pré-frontal que implica também o lobo temporal no processamento de memória a curto e longo prazo (KRAGULIJAC ET AL., 2013), apesar de haver relatos em pacientes virgens de tratamento de um estado de hiperfrontalidade durante o episódio psicótico agudo (CATAFAU ET AL., 1994).

Conforme mencionado anteriormente, estudos clínicos mostram que bloqueadores de receptores NMDA exacerbam sintomas psicóticos em portadores de esquizofrenia e causam sintomas psicóticos em indivíduos saudáveis, o que reforçou a hipótese de uma hipofunção glutamatérgica relacionada aos sintomas da esquizofrenia (KRISTAL ET AL., 1999), e achados posteriores mostraram aumento metabólico e extracelular nos níveis de glutamato em circuitos límbicos específicos (LAHTI ET AL., 1995).

O glutamato está implicado na fisiopatologia da esquizofrenia devido à sua organização anatômica e características funcionais, uma vez que os sistemas glutamatérgicos interligam, através das células piramidais que se projetam, o córtex pré-frontal, temporal, hipocampo e tálamo, que apresentam alterações, tanto estruturais quanto funcionais, presentes na esquizofrenia (COYLE, 2004).

Embora as regiões que demonstram hipoativação sejam variadas, elas são consistentes com os estudos mencionados acima envolvendo estruturas do córtex frontal, temporal e hipocampo no que diz respeito à hipótese glutamatérgica, de que variações na neurotransmissão ao longo dos

interneurônios que piramidais que ligam estas áreas podem ser responsáveis por sintomas da esquizofrenia.

Esses achados são reforçados por um importante estudo de HARRIS ET AL. (2013) que utilizaram pregabalina em pacientes com dor crônica e encontraram, utilizando espectroscopia, uma redução significativa dos níveis de glutamato-glutamina em insula quando utilizada a medicação, mas não com placebo. Esses autores afirmam que certamente parte do mecanismo de ação da pregabalina deve-se à uma diminuição da atividade glutamatérgica.

Estruturas cerebelares também demonstraram significativa alteração. Por muitos anos, o cerebelo permaneceu exclusivamente ligado a funções motoras básicas, e a esquizofrenia associada a estruturas corticais superiores, no entanto, estudos recentes mostram que o cerebelo desempenha importante papel em funções cognitivas (ANDREASEN, PIERSON, 2008). Um grande número de estudos recentes tem demonstrado a participação do cerebelo em processos cognitivos junto com estruturas antes vistas como únicas responsáveis por processos mais sofisticados, como o córtex frontal. Isto se deve ao fato de estudos anatômicos mostrarem a conectividade do cerebelo a múltiplas regiões corticais, como o lobo frontal e o lobo parietal. Uma hipótese decorrente dos estudos recentes que voltaram a investigar a relevância do cerebelo na esquizofrenia é a existência de um circuito cortico-cerebelar-talâmico-cortical em que o cerebelo pode desempenhar um importante papel cognitivo em parceria com as chamadas partes executivas do cérebro – os lobos frontais (ANDREASEN, PIERSON, 2008).

Sem dúvida estes dados confirmam o que já sabemos, que os sintomas da esquizofrenia não dependem unicamente de um número restrito de

estruturas ou de neurotransmissores e seus sítios de captação. Há outros neurotransmissores sobre os quais sabemos pouco, como o kainato, e que não sabemos como interagem com outros neurotransmissores e sistemas há mais tempo estudados. Embora os resultados da análise de imagens corrobore a teoria glutamatérgica, na medida em que desequilíbrios podem acontecer ao longo do sistema glutamatérgico que interliga estruturas frontais, temporais, límbicas e tálamo tais achados só poderão ser confirmados com o desenvolvimento de outros estudos, e pelo desenvolvimento de marcadores específicos. A própria pregabalina permanece um desafio, uma vez que age, até onde sabemos, regulando os canais de cálcio voltagem-dependente e modulando a transmissão gabaérgica, sem, no entanto, ter seu mecanismo de ação completamente elucidado, permanecendo assim questões quanto a que outros neurotransmissores modula e como ocorre a modulação.

Os achados do estudo corroboram a hipótese de que a pregabalina desempenha papel de modulação dos neurotransmissores nas áreas que demonstraram hipo/hiperativação. O que faz supor que a pregabalina pode agir nas células glutamatérgicas piramidais que interconectam áreas que apresentam correlações com anormalidades presentes na esquizofrenia (COYLE, 2004).

Esta modulação seria responsável pelo efeito da pregabalina, ocasionando a diminuição da hiperlocomoção observada em ratos e a diminuição dos sintomas divulgadas nos relatos aqui mencionados. Outros estudos com voluntários saudáveis e portadores de esquizofrenia são necessários para ampliar e confirmar os achados aqui apresentados.

Quanto à utilização da droga para tratamento de pacientes psiquiátricos, é preciso considerar o que sabemos sobre o efeito da pregabalina em transtornos psiquiátricos. Até o momento, o que sabemos sobre a droga demonstra que seja segura de modo geral, considerando sua farmacocinética e baixa toxicidade, no entanto relatos recentes de interação droga-droga entre pregabalina e clozapina com aumento do nível plasmático em pacientes portadores de esquizofrenia demandam mais investigação (ENGLISCH, 2012; GAHR, 2012), especialmente porque o tratamento com clozapina pode ser seguro com exames de sangue frequentes e acompanhamento continuado, no caso de uma combinação entre as drogas se mostrar eficaz no combate à doença. Há ainda dois relatos de que a introdução de pregabalina em tratamento para dor neuropática de pacientes não-psicóticos pode ter induzido sintomas psicóticos (OLAIZOLA ET AL., 2006; PEDROSO ET AL., 2012). Estes diferentes relatos de caso apontam para a necessidade de maior investigação da droga com estudos que sigam metodologia específica e rigorosa, que possam apresentar achados mais consistentes e que identifiquem fatores confundidores e variáveis de possível interação, como história psiquiátrica e interações droga-droga com o uso da pregabalina (PIEDAD, 2012).

Uma revisão bibliográfica sistemática sobre os efeitos da pregabalina em transtornos psiquiátricos foi feita para o presente trabalho. Buscas foram realizadas nas bases de dados PUBMED, SciELO e Lilacs, em inglês, português e espanhol. As palavras-chave utilizadas foram pregabalina, esquizofrenia, ansiedade, transtorno bipolar, mania, psicose, depressão, transtorno de personalidade, álcool. Os resultados foram filtrados para encontrar estudos clínicos realizados com humanos, retornando 17 estudos. Os 17 estudos

encontrados mostram que doses de pregabalina entre 50mg e 150mg apresentaram resultados estatisticamente relevantes (PANDE ET AL., 2003; FELTNER ET AL., 2003; PANDE ET AL., 2004), no entanto, melhora clínica só foi observada em doses entre 200mg e 600mg (PANDE, 2004; RICKELS, 2005; POHLS ET AL., 2005; MONTGOMERY ET AL., 2006; FELTNER, 2011), com diminuição de escores na escala para avaliação de ansiedade aplicada, Hamilton Rating Scale for Anxiety (HAM-A), utilizada nos 5 estudos.

Foram encontrados 5 estudos de comparação entre pregabalina, placebo e medicamentos usados para o combate à ansiedade em transtorno de ansiedade generalizada – TAG (lorazepam, 2 estudos; alprazolam, 1 estudo; venlafaxina, 1 estudo, venlafaxina-XR, 1 estudo). Estes estudos de comparação mostraram que a droga alcançou tolerabilidade equivalente ou maior, efeito mais rápido (melhora dentro da primeira semana) menores efeitos adversos de retirada e menor número de desistência ao longo do estudo (FELTNER ET AL., 2003; PANDE ET AL., 2003; RICKELS ET AL., 2005; MONTGOMERY ET AL., 2006; KASPER ET AL., 2009). Estes são dados interessantes, uma vez que tanto os inibidores de receptação de serotonina quanto os benzodiazepínicos podem apresentar efeitos colaterais indesejáveis que podem implicar desistência do tratamento ou contraindicações clínicas que exijam descontinuação de administração da droga. Assim, a pregabalina mostra-se uma alternativa ao tratamento de sintomas ansiosos por oferecer eficácia equivalente aos tratamentos disponíveis atualmente, com bom perfil de tolerabilidade.

Buscas também foram realizadas na base de dados Pubmed em busca de estudos que tenham utilizado técnicas de neuroimagem funcional com uso

de pregabalina. O termo 'pregabalin' foi cruzado com os termos 'SPECT', 'neuroimaging' e 'MRI', as buscas foram realizadas sem filtros de restrição. A busca 'pregabalin AND SPECT' não retornou resultados. A busca 'pregabalin AND neuroimaging' retornou 10 resultados, sendo 6 deles investigando o efeito da pregabalina no tratamento de dor, e 4 em ansiedade. A busca 'pregabalin AND MRI' retornou 30 resultados, sendo 20 deles relacionados a dor, 3 a epilepsia, 3 a ansiedade e 4 sobre efeitos adversos observados com uso da pregabalina. Um estudo de caso relata melhora de ataxia-telangiectasia com introdução de pregabalina e um relato de caso em que houve substituição de levetiracetam por pregabalina em quadro delirante.

Dentre todos os estudos empíricos encontrados, somente 4 deles foram estudos clínicos, coincidentes nas buscas 'pregabalin AND neuroimaging' e 'pregabalin AND MRI'. Dentre estes 4 estudos clínicos, dois deles utilizaram pacientes saudáveis, os outros dois foram feitos com portadores de diferentes afecções. Os estudos com saudáveis avaliaram o efeito de pregabalina em voluntários saudáveis durante tarefas, de antecipação a imagens negativas e positivas (AUPPERLE ET AL., 2011) e reconhecimento facial (AUPPERLE ET AL., 2012).

Seria interessante contar com dados de estudos sobre o efeito da pregabalina em voluntários saudáveis em repouso, pois poderiam oferecer parâmetros para o presente estudo na comparação do efeito da droga em indivíduos saudáveis e os dados aqui apresentados sobre o efeito da pregabalina em portadores de esquizofrenia, uma vez que é preciso levar em conta que alterações características da doença assim como alterações que

podem ser causadas pela medicação administrada podem refletir em diferenças de ativação.

Observa-se que a ansiedade pode estar associada ao agravamento da esquizofrenia, e síndromes ansiosas podem estar relacionadas a sintomas negativos, episódios depressivos e remissão incompleta dos delírios. Os dois relatos disponíveis de melhora de sintomas psicóticos, somados ao estudo com ratos, que apresenta diminuição de hiperlocomoção e o resultado dos exames de imagem aqui apresentados sustentam a possibilidade de que a droga tenha efeito de modulação sobre desequilíbrios na neurotransmissão responsáveis por sintomas psicóticos.

Este foi o primeiro estudo investigando os possíveis efeitos da pregabalina no fluxo sanguíneo cerebral de portadores de esquizofrenia. Um estudo de mesmo desenho que buscasse avaliar os efeitos da pregabalina no fluxo sanguíneo cerebral regional de indivíduos saudáveis ajudaria a confirmar a hipótese aqui reforçada, de ação da pregabalina nas regiões destacadas e de hipo/hiperperfusão nas mesmas.

7. Conclusão

A dose de 75mg de pregabalina mostrou hipoativação em estruturas corticais frontais (giro frontal superior, giro frontal inferior), límbicas (giro parahipocampal, ínsula) e cerebelares (túbero). A única área que apresentou hiperativação com a dose de 75mg foi o unco. Com a dose de 150mg, a única área hipoativada foi o giro frontal medial. Áreas que apresentaram hiperativação com a mesma dose foram a tonsila cerebelar, giro pré-central e giro frontal inferior. A sobreposição de doses mostrou hipoativação no giro frontal superior e giro do cíngulo. As áreas que apresentaram hiperativação foram o culmen e o giro temporal medial.

As áreas hipo/hiperativadas correspondem ao circuito neuronal frontal-temporal-hipocampo-tálamo, condizente com a hipótese de uma hipofunção dos receptores NMDA nos neurônios corticolímbicos, culminando em sintomas negativos e positivos, o que faz supor que a pregabalina pode agir nas células glutamatérgicas piramidais que interconectam estruturas da via glutamatérgica.

A pregabalina pode ser uma alternativa aos tratamentos atuais de ansiedade em esquizofrenia, em vista de seus sintomas colaterais diminuídos quando comparados aos ansiolíticos usuais.

Outros estudos longitudinais são necessários para confirmar os achados aqui apresentados, assim como estudos que possam oferecer marcadores específicos de neurotransmissores que ajudem a elucidar como e quais neurotransmissores a pregabalina influencia.

Este foi o primeiro estudo investigando os possíveis efeitos da pregabalina no fluxo sanguíneo cerebral de portadores de esquizofrenia. Um estudo de mesmo desenho que buscasse avaliar os efeitos da pregabalina no fluxo sanguíneo cerebral regional de indivíduos saudáveis ajudaria a confirmar a hipótese aqui reforçada, de ação da pregabalina nas regiões destacadas e de hipo/hiperperfusão nas mesmas.

8. REFERÊNCIAS

- ANDREASEN, N. C. Schizophrenia: the fundamental questions. *Brain Res Brain Res Rev*, 31, 106-12, 2000.
- ANDREASEN, N. C., PIERSON, R. Role of the cerebellum in Schizophrenia. *Biol. Psychiatry*. July 15, 2008 : 64(2) ; 81-88.
- AUPPERLE, R.L., RAVINDRAN, L., TANKERSLEY, D., FLAGAN, T., STEIN, N.R., SIMMONS, A.N., STEIN, M.B., PAULUS, M.P. Pregabalin influences insula and amygdala activation during anticipation of emotional images. *Neuropsychopharmacology*. 2011. Jun ;36(7) :1466-77.
- AUPPERLE, R.L., TANKERSLEY, D., RAVINDRAN, L., FLAGAN, T., STEIN, N.R., SIMMONS, A.N., STEIN, M.B., PAULUS, M.P. Pregabalin effects on neural response to emotional faces. *Front Hum Neurosci*. 2012. Mar 27 ;6 :42.
- BARTKO, G., HORVATH, S., ZADOR, G., FRECSKA, E. Effects of adjunctive verapamil administration in chronic schizophrenic patients. *Prog. Neuro-psychopharmacol. & Biol. Psychiat.* , Vol 15, PP. 343-349, 1991.
- BENES, F.M., 2009 Neural Circuitry Models of Schizophrenia: Is it Dopamine, GABA, Glutamate, or Something Else? *Biol Psychiatry* 65:1003–1005, 2009.
- BENES, F.M., BERRETTA, S. GABAergic interneurons: implications for understanding schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 25: 1–27, 2001.
- BENES, F. M., Amygdalocortical Circuitry in Schizophrenia: From Circuits to Molecules *Neuropsychopharmacology REVIEWS* 35, 239–257, 2010.
- BEN-MENACHEM, E. Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. *Epilepsia*, 45, Suppl 6, S13–S18, 2004.
- BHATTACHARYYA, S.; CRIPPA, J.A.; MARTIN-SANTOS, R.; WINTON-BROWN, T. AND FUSAR-POLI, P. Imaging the Neural Effects of Canabinoids: Current Status and Future Opportunities for Psychopharmacology. *Current Pharmaceutical Design*, 15 No. 00, 2009.
- BIALER, M., JOHANNESSEN, S.I., KUPFERBERG, H.J., LEVY, R.H., LOISEAU, P., PERUCCA, E. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Fifth Eilat Conference (EILAT V). *Epilepsy Res*, 43, 11–58, 2001.
- BIALER, M., JOHANNESSEN, S.I., KUPFERBERG, H.J., LEVY, R.H., LOISEAU, P., PERUCCA, E. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Sixth Eilat Conference (EILAT VI). *Epilepsy Res*, 51, 31–71, 2002.
- BIALER, M., JOHANNESSEN, S.I., KUPFERBERG, H.J., LEVY, R.H., PERUCCA, E., TOMSON, T. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Seventh Eilat Conference (EILAT VII). *Epilepsy Res*, 61, 1–48, 2004.
- BLACKWOOD, D.H., GLABUS, M.F., DUNAN, J., O'CARROLL, R.E., MUIR, W.J., EBMEIER, K.P. Altered cerebral perfusion measured by SPECT in relatives of patients with schizophrenia. Correlations with memory and P300. *Br J Psychiatry* 175: 357-366, 1999.
- BREMNER, J.D., STAIB, L.H., KALOUPEK, D., SOUTHWICK, S.M., SOUFER, R, CHARNEY, D.S. Neural correlates of exposure to traumatic pictures and sound in Vietnam combat veterans with and without posttraumatic stress disorder: a positron emission tomography study. *Biol Psychiatry* 45: 806-816, 1999.
- BRODY, S.A.; CONQUET, F.; GEYER, M.A. Effect of antipsychotic treatment on the prepulse inhibition deficit of mGluR5 Knockout mice. *Psychopharmacology*, vol. 172, p. 187-195, 2004.

BRODY, S.A.; GEYER, M.A.; LARGE, C.H. Lamotrigine prevents ketamine but not amphetamine-induced deficits in prepulse inhibition in mice. *Psychopharmacology*, vol. 169, p. 240-246, 2003.

BUSATTO, G.F., ZAMIGNANI, D.R., BUCHPIGUEL, C.A., GARRIDO, G.E., GLABUS, M.F., ROCHA, E.T. A voxel-based investigation of regional cerebral blood flow abnormalities in obsessive-compulsive disorder using single photon emission computed tomography (SPECT). *Psychiatry Res* 99: 15-27, 2000.

BUSATTO, G.F. A anatomia estrutural e funcional da esquizofrenia: achados de neuropatologia e neuroimagem. *Rev. Bras. Psiquiatr.* vol.22 s.1 São Paulo May 2000

CARLSSON, A.; LINDQVIST, M. Effect of Chlorpromazine or Haloperidol on Formation of 3methoxytyramine and Normetanephrine in Mouse Brain. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*, 20, 140-4, 1963.

CARLSSON, A.; WATERS, N.; HOLM-WATERS, S.; TEDROFF, J.; NILSSON, M.; CARLSSON M.L. Interactions Between Monoamines, Glutamate, and GABA in Schizophrenia: New Evidence. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, vol. 41, p. 237-60, 2001.

CARLSSON, M.; SVENSSON, A. Interfering with glutamatergic neurotransmission by means of NMDA antagonist administration discloses the locomotor stimulatory potential of other transmitter systems. *Pharmacol Biochem Behav*, vol. 36, p. 45-50, 1990.

CATAFAU AM, PARELLADA E, LOMEÑA FJ, BERNARDO M, PAVÍA J, ROS D, SETOAIN J, GONZALEZ-MONCLÚS E. Prefrontal and temporal blood flow in schizophrenia: resting and activation technetium-99m-HMPAO SPECT patterns in young neuroleptic-naïve patients with acute disease. *J Nucl Med.* Jun;35(6):935-41, 1994.

CORBETT, R.; ZHOU, L.; STEPHEN, M.; SORENSEN, S.M.; MONDADORI, C. Animal models of negative symptoms: M100907 antagonizes PCP-inducedimmobility in a forced swim test in mice. *Neuropsychopharmacology*, vol 21, p. S211– S218, 1999.

COYLE, J. T., NMDA receptors and schizophrenia . *N.Y. Acad. Sci.* 1003: 318-327, 2003.

COYLE, J. T., The GABA-glutamate connection in Schizophrenia: which is the proximate cause? *Biochemical Pharmacology* 68, 1507-1514, 2004.

COYLE, J.T. The neurochemistry of schizophrenia. In Siegal, George ET AL. *Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects (7th ed.)*. Burlington, MA; Elsevier Academic Press. Pp. 876-78, 2006

CRIPPA, J.A., ZUARDI, A.W., GARRIDO, G.E., WICHERT-ANA, L., GUARNIERI, R., FERRARI, L., AZEVEDO-MARQUES, P.M., HALLAK, J.E., MCGUIRE, P.K., BUSATTO, F.G. Effects of cannabidiol (CBD) on regional cerebral blood flow. *Neuropsychopharmacology* 29(2):417-26, 2004.

CRIPPA, J.A.; BUSATO, F.G.; MCGUIRE, P.K. *Neuroimagem*. Em: HETEM L.A.; GRAEFF F.G. Transtornos de ansiedade. São Paulo: Editora Atheneu, 133-167, 2004.

DEL BEN, C.M.; RODRIGUES, C.R.C., ZUARDI, A.W. Reliability of the Portuguese version of the structured clinical interview for DSM-III-R (SCID) in a brazilian sample of psychiatric outpatients. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 29(12): 1675-82,1996.

DOOLEY, D.J., MIESKE, C.A., BOROSKY, S.A. Inhibition of K(+)-evoked glutamate release from rat neocortical and hippocampal slices by gabapentin. *Neurosci. Lett.* 280, 107–110, 2000b.

DOUGHERTY, D.D., SHIN, L.M., ALPERT, N.M., PITMAN, R.K., ORR, S.P., LASKO, M. Anger in healthy men: a PET study using script-driven imagery. *Biol Psychiatry* 46: 466-472, 1999.

DUBOVSKY, S.L., BUZAN, R.D. Novel alternatives and supplements to lithium and anticonvulsants for bipolar affective disorder. *J Clin Psychiatry*;58:224-42, 1997.

- ELKIS, H., MELTZER, H.Y. Esquizofrenia refratária *Rev. Bras. Psiquiatr.* vol.29 nº.3 São Paulo Set. 2007.
- ENGLISH S, ESSER A, ENNING F, ET AL. Augmentation with pregabalin in schizophrenia. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2010 Aug; 30(4):437-40
- ENGLISH S, ALM B, MEYER-LINDENBERG A, ZINK M. Pregabalin-associated increase of clozapine serum levels. *J Clin Psychopharmacol.* 2012 Feb;32(1):127.
- ERRANTE, L.D., PETROFF, O.A. Acute effects of gabapentin and pregabalin on rat forebrain cellular GABA, glutamate, and glutamine concentrations. *Seizure*, 12, 300–306, 2003.
- FEHRENBACHER, J.C., TAYLOR, C.P., VASKO, M.R. Pregabalin and gabapentin reduce release of substance P and CGRP from rat spinal tissues only after inflammation or activation of protein kinase C. *Pain*, 105,133–144, 2003.
- FELTNER DE, CROCKATT JG, DUBOVSKY SJ, COHN CK, SHRIVASTAVA RK, TARGUM SD, LIU-DUMAW M, CARTER CM, PANDE AC. A randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter study of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2003 Jun;23(3):240-9.
- FELTNER D, WITTCHEN HU, KAVOUSSI R, BROCK J, BALDINETTI F, PANDE AC. Long-term efficacy of pregabalin in generalized anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol.* 2008 Jan;23(1):18-28.
- FELTNER DE, LIU-DUMAW M, SCHWEIZER E, ET AL. Efficacy of pregabalin in generalized social anxiety disorder: results of a double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2011 Jul;26(4):213-20.
- FREYNHAGEN, R., STROJEK, K., GRIESING, T., WHALEN, E., BALKENOHL, M. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12- week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible and fixed-dose regimens. *Pain*, 115: 254-63, 2005.
- FRISTON, K.J.; HOLMES, A.; POLINE, J.B.; PRICE, C.J.; FRITH, C.D. - Detecting activations in PET and fMRI: levels of inference and power. *Neuroimage* 4(3 Pt 1):223-35, 1996.
- GAHR M, SCHMID MM, SCHÖNFELDT-LECUONA C. Pregabalin-associated Elevation of Clozapine Serum Levels. *Pharmacopsychiatry.* 2012 Nov;45(7):297-9. doi: 10.1055/s-0032-1306312. Epub 2012 Apr 3.
- GASPAR, P. A. ET AL. Molecular mechanisms underlying glutamatergic dysfunction in schizophrenia: therapeutic implications. *J. Neurochem.* 111, 891-900, 2009.
- GOULD, R.J., MURPHY, K.M., REYNOLDS, I.J., SNYDER, S.H. Antischizophrenic drugs of the diphenylbutyl-piperidine type act as calcium channel antagonists. *Proc Natl Acad Sci USA*;80;5122-5, 1983.
- GRUNZE, H.C. ET AL. NMDA-dependent modulation of CA1 local circuit inhibition *J.Neurosci.* 16(6): 2034-2043; 1996.
- GUARNIERI, R., WICHERT-ANA, L., HALLAK, J.E., VELASCO, T.R., WALZ, R., KATO, M., ALEXANDRE, V. Jr, TERRA-BUSTAMANTE, V.C., BIANCHIN, M.M., ZUARDI, A.W., DEAKIN, J.F., SAKAMOTO, A.C. Interictal SPECT in patients with mesial temporal lobe epilepsy and psychosis: a case-control study. *Psychiatry Res.* Jan 30;138(1):75-84, 2005.
- HILL, D.R., SUMAN-CHAUHAN, N., WOODRUFF, G.N. Localization of (3H) gabapentin to a novel site in rat brain: autoradiographic studies. *Eur. J. Pharmacol.* 244:303-9, 1993.
- HOLLISTER, L.E., GARZA-TREVINO, E.S., Calcium Channel Blockers in Psychiatric Disorders: A Review of the Literature. *Can J Psychiatry*; 44:658-664, 1999.
- HOLMGAARD, K., JENSEN K., LAMBERT J.D. Imaging of Ca²⁺ responses mediated by presynaptic L-type channels on GABAergic boutons of cultured hippocampal neurons. *Brain Res* 1249: 79–90, 2009.

- IDRIS, N.F.; REPETO, P.; NEILL, J.C.; LARGE, C.H. Investigation of the effects of lamotrigine and clozapine in improving reversal-learning impairments induced by acute phencyclidine and D-amphetamine in the rat. *Psychopharmacology*, vol. 179, p. 336-348, 2005.
- JANICAK, P.G., SHARMA, R.P., PANDEY, G., DAVIS, J.M. Verapamil for the treatment of acute mania: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*, v155:972-3. 1998.
- JAROGNVIEW, J.L. Third-generation antiepileptic drugs: mechanisms of action, pharmacokinetics and interactions. *Pharmacological Reports*, 61, 197-216, 2009.
- JOSHI, I., TAYLOR, C.P. Pregabalin action at a model synapse: Binding to presynaptic calcium channel $\alpha 2\text{-}\delta$ subunit reduces neurotransmission in mice. *European Journal of Pharmacology* 553, 82–88,, 2006.
- JUNI, J.E., WAXMAN, A.D., DEVOUS, M.D. Sr, TIKOFSKY, R.S., ICHISE, M., VAN HEERTUM, R.L., HOLMAN, B.L., CARRETTA, R.F., CHEN, C.C. Procedure guideline for brain perfusion SPECT using technetium-99m radiopharmaceuticals. Society of Nuclear Medicine. *J Nucl Med.* May;39(5):923-6, 1998.
- KASPER S, HERMAN B, NIVOLI G, VAN AMERINGEN M, PETRALIA A, MANDEL FS, BALDINETTI F, BANDELOW B. Efficacy of pregabalin and venlafaxine-XR in generalized anxiety disorder: results of a double-blind, placebo-controlled 8-week trial. *Int Clin Psychopharmacol.* 2009 Mar;24(2):87-96.
- KRAGULIJAC V., SRIVASTAVA A., LAHTI A.C. Memory Deficits in Schizophrenia: A Selective Review of Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI). *Studies Behav Sci* (Basel). 2013 Jun 27;3(3):330-47. doi: 10.3390/bs3030330. eCollection 2013.
- KREMER, I.; VASS, A.; GORELIK, I.; BAR, G.; BLANARU, M.; JAVITT, D.C.; HERESCO-LEVY, U. Placebo-Controlled Trial of Lamotrigine Added to Conventional and Atypical Antipsychotics in Schizophrenia. *Biol Psychiatry*, vol. 56, p. 441-446, 2004.
- PARKER, L. K., NARAYANAN, N. S., ANDREASEN, N. C. The therapeutic potential of the cerebellum in schizophrenia. *Front Syst Neurosci.* 2014; 8: 163.
- KIM SH, LEE Y, LEE S, MUN CW. Evaluation of the effectiveness of pregabalin in alleviating pain associated with fibromyalgia: using functional magnetic resonance imaging study. *PLoS One.* 2013 Sep 6;8(9):e74099. doi:10.1371/journal.pone.0074099. eCollection 2013.
- KRYSTAL, J. H. ET AL. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry*, 51, 199-214, 1994.
- LAHTI, A. C. ET AL. Subanesthetic doses of ketamine stimulate psychosis in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 13, 9-19, 1995.
- L AUPPERLE, R. RAVINDRAN, L., TANKERSLEY, D. , FLAGAN T., STEIN, N.R., SIMMONS, A.N., STEIN, M.B., PAULUS, M.P. Pregabalin Influences Insula and Amygdala Activation During Anticipation of Emotional Images *Neuropsychopharmacology* (2011) 36, 1466–1477; doi:10.1038/npp.2011.32; published online 23 March 2011
- LI, Z., TAYLOR, C.P., WEBER, M., PIECHAN, J., PRIOR, F., BIAN, F., CUI, M., HOFFMAN, D., DONEVAN, S. Pregabalin is a potent and selective ligand for $\alpha(2)\delta\text{-}1$ and $\alpha(2)\delta\text{-}2$ calcium channel subunits. *Eur J Pharmacol.* 2011 Sep 30;667(1-3):80-90. doi: 10.1016/j.ejphar.2011.05.054. Epub 2011 Jun 1.
- LIDDLE, P.F., FRISTON, K.J., FRITH, C.D. ET AL. Patterns of cerebral brain flow in schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 1992; 160:179-86
- LIEBERMAN, J. A. ET AL. Factors influencing treatment response and outcome of first-episode schizophrenia: implications for understanding the pathophysiology of schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 57 Suppl 9, 5-9, 1996.
- LÓPEZ-TRIGO, J., SANCHO RIEGER, J. Pregabalina. Um Nuevo tratamiento para el dolor neuropático. *Neurologia*; 21(2):96-103, 2006.

LUBY, E.D., COHEN, B.D., ROSENBAUM, G., GOTTLIEB, J.S., KELLEY, R. Study of a new schizophrenomimetic drug; sernyl. *AMA Arch Neurol Psychiatr*, Mar; 81(3): 363-9, 1959.

LYDIARD, R.B., RICKELS, K., HERMAN, B., FELTNER, D.E. Comparative efficacy of pregabalin and benzodiazepines in treating the psychic and somatic symptoms of generalized anxiety disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 1-13, 2009.

MICHEVA, K.D., TAYLOR, C.P., SMITH, S.J., Pregabalin Reduces the Release of Synaptic Vesicles from Cultured Hippocampal Neurons, *Mol Pharmacol*, Vol. 70, No. 2, 2006.

MONTGOMERY S, CHATAMRA K, PAUER L, ET AL. Efficacy and safety of pregabalin in elderly people with generalized anxiety disorder. *The British Journal of Psychiatry*, 2008, 193:389-394.

MONTGOMERY SA, TOBIAS K, ZORNBERG GL, KASPER S, PANDE AC. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: a 6-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of pregabalin and venlafaxine. *J Clin Psychiatry*. 2006 May;67(5):771-82.

MURRAY, C.J.L., LOPEZ, A.D., eds. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. *Cambridge, Harvard School of Public Health on behalf of the World Health Organization and the World Bank*, 1996.

NUNES E.A., CANEVER L, OLIVEIRA L.D., LUCA R.D., QUEVEDO J., ZUGNO A., PEREGRINO A., CRIPPA J.A., DURSUN S.M., BAKER G.B., HALLAK J.E. Effects of pregabalin on behavioral alterations induced by ketamine in rats. *Rev Bras Psiquiatr*. 2012 Oct;34(3):329-33.

NORRIS, H. The action of sedatives on brain stem oculomotor systems in man. *Neuropharmacology* 10(21):181-91, 1971.

OLAIZOLA, I., ELLGER, T., YOUNG, P., BÖSEBECK, F., EVERS, S., KELLINGHAUS, C. Pregabalin-associated acute psychosis and epileptiform EEG-changes. *Seizure*. 2006 Apr;15(3):208-10. Epub 2006 Mar 10.

OVERALL, J.E., GORHAM, D.R. The brief psychiatric rating scale. *Psychol. Rep.* 10:799-812, 1962.

PANDE AC, CROCKATT, JG.; FELTNER, DE. ET AL. Pregabalin in Generalized Anxiety Disorder: A Placebo-Controlled Trial. *Am J Psychiatry* 2003, March, 160:3

PANDE AC, FELTNER DE, JEFFERSON JW, ET AL. Efficacy of the novel anxiolytic pregabalin in social anxiety disorder: a placebo-controlled, multicenter study. *J Clin Psychopharmacol*. 2004 Apr; 24(2):141-9.

PEDROSO JL, NAKAMA G.Y., CARNEIRO FILHO M, BARSOTTINI O.G. Delirium, psychosis, and visual hallucinations induced by pregabalin. *Arq Neuropsiquiatr* 2012 Dec;70(12):960-1.

PIEDAD J, RICKARDS H, BESAG F.M., CAVANNA A.E. Beneficial and adverse psychotropic effects of antiepileptic drugs in patients with epilepsy: a summary of prevalence, underlying mechanisms and data limitations. *CNS Drugs* 2012 Apr 1;26(4):319-35.

POHL RB, FELTNER DE, FIEVE RR, PANDE AC. Efficacy of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: double-blind, placebo-controlled comparison of BID versus TID dosing. *J Clin Psychopharmacol*. 2005 Apr;25(2):151-8.

POTKIN, S. G. ET AL. Effect of clozapine and adjunctive high-dose glycine in treatment-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 156, 145-7, 1999.

POTKIN, S. G. ET AL. Effect of clozapine and adjunctive high-dose glycine in treatment-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 156, 145-7, 1999.

- RANDINITIS, E.J.; POSVAR, E.L.; ALVEY, C.W.; SEDMAN, A.J.; COOK, J.A.; BOCKBRADER, H.N. Pharmacokinetics of pregabalin in subjects with various degrees of renal function. *J Clin Pharmacol*, vol. 43. p. 277-283, 2003.
- RICKELS K, POLLACK MH, FELTNER D.E. ET AL. Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder: a 4-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam. *Arch Gen Psychiatry*. 2005 Sep;62(9):1022-30.
- SCHÖNFELDT-LECUONA, C., WOLF, R.C., OSTERFELD, N.D., VVASIC, N., CONNEMANN, B.J., SCHIMD, M., FREUDENMANN, R.W. Pregabalin in the treatment of schizophrenic anxiety. *Pharmacopsychiatry*, 42: 124-125, 2009.
- SILVERMAN, R.B. From Basic Science to Blockbuster Drug: The Discovery of Lyrica. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 47, 3500 – 3504, 2008.
- SPITZER, R.L., WILLIAMS, J.R., GIBSON, M., FIRST, M.B. Structural Clinical Interview for DSM-III-R- no patient edition (SCID-NP). *American Psychiatric Press*, Washington, D. C. 1990.
- STANLEY, R.F. The calcium channel and the organization of the presynaptic transmitter release face. *Trends Neurosci*;20:404-9, 1997.
- TALAIRACH, J., TOURNOUX, P. *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain*. Thieme: Stuttgart, 1988.
- TIIHONEN, J., HALLIKAINEN, T., RYNNÄNEN, O., REPO-TIIHONEN, E., KOTILAINEN, I., ERONEN, M., TOIVONEN, P., WAHLBECK, K., PUTKONEN, A. Lamotrigine in Treatment-Resistant Schizophrenia: A Randomized Placebo-Controlled Crossover Trial. *Biol Psychiatry*, vol. 54, p. 1241-1248, 2003.
- VERREY, F. System L: heteromeric exchangers of large, neutral amino acids involved in directional transport. *Pflügers Arch - Eur J Physiol*, 445:529–533, 2003.
- WALTON, S.A., BERK, M., BROOK, S. Superiority of lithium over verapamil in mania: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry*; 57:543-6. 1996.
- WILLIAMS, H.J., ZAMZOW, C.R., ROBERTSON, H., DURSUN, S.M. Effects of clozapine plus lamotrigine on phencyclidine-induced hyperactivity. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, vol. 30, p. 239-243, 2006.
- WICHERT-ANA, L., VELASCO, T.R., TERRA-BUSTAMANTE, V.C., ARAUJO, D. Jr, JUNIOR, V.A., KATO, M., LEITE, J.P., ASSIRATI, J.A., MACHADO, H.R., BASTOS, A.C., SAKAMOTO, A.C. Typical and atypical perfusion patterns in perictal SPECT of patients with unilateral temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. May;42(5):660-6, 2001.
- WOLKOWITZ, O.M., PICKAR, D. Benzodiazepines in the treatment of schizophrenia: a review and reappraisal. *Am J Psychiatr*, 148:714–26, 1991.
- YOSHIKAWA, S. ET AL., Effects of TRK-820, a selective kappa opioid receptor agonist, on rat schizophrenia models. *European Journal of Pharmacology* 606, p 102–108, 2009.
- ZOCCALI, R., MUSCATELLO, M.R., BRUNO A., CAMBRIA, R., MICÒ, U., SPINA, E.; MEDURI, M. The effect of lamotrigine augmentation of clozapine in a sample of treatment-resistant schizophrenic patients: A double-blind, placebo-controlled study. *Schizophrenia Research*, vol. 93, p. 109-116, 2007.
- ZOHAR, J., MATAR, M.A., IFERGANE, G., KAPLAN, Z., COHEN, H. Brief post-stressor treatment with pregabalin in an animal model for PTSD: Short-term anxiolytic effects without long-term anxiogenic effect. *European Neuropsychopharmacology*; 18, 653–666, 2008.
- ZUARDI, A.W., LOUREIRO, S.R., RODRIGUES, C.R.C., CORREA, A.J., GLOCK, S.S.. Estudo da estrutura fatorial, fidedignidade e validade da tradução e adaptação para o português da Escala de Avaliação Psiquiátrica Breve (BPRS) modificada. *ABP-APAL* 16(2): 63-8, 1994.
- ZUARDI, A.W., KARNIOL, I.G. Estudo transcultural de uma escala de auto-avaliação para estados subjetivos. *J Bras Psiq* 31: 403-406, 1981.

9. ANEXOS

9.1 ANEXO A – ARTIGO A SER SUBMETIDO PARA PUBLICAÇÃO

Efeito da pregabalina em transtornos psiquiátricos

Carlos Henrique Silva¹, Jaime E. C. Hallak²

Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento da Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo.

RESUMO

Objetivo: apresentar os resultados dos estudos empíricos disponíveis que investigam o efeito da pregabalina em transtornos psiquiátricos e relatos de seu efeito na esquizofrenia. **Método:** Busca bibliográfica a partir da literatura indexada dos sistemas informatizados de busca científica: PUBMED, Web of Knowledge, SciELO e LILACS, utilizando as seguintes palavras-chaves, com seus correspondentes em inglês e espanhol: pregabalina, esquizofrenia, ansiedade, transtorno bipolar, mania, psicose, depressão, transtorno de personalidade, álcool. **Discussão:** nos estudos empíricos realizados, a pregabalina apresentou maior eficácia do que placebo e eficácia semelhante aos medicamentos disponíveis no controle dos sintomas de ansiedade, e demonstrou efeitos adversos menos frequentes e de menor impacto do que os medicamentos para ansiedade usados para comparação. Na esquizofrenia, os relatos disponíveis sinalizam positivamente com possível diminuição de sintomas diretamente ansiosos assim como de sintomas positivos e negativos. **Conclusão:** a pregabalina tem potencial para ser usada como monoterapia em transtornos predominantemente ansiosos por apresentar eficácia equivalente a medicamentos disponíveis, e deve ser melhor investigada na esquizofrenia por sua possível atuação na diminuição de sintomas diretamente ansiosos e outros sintomas negativos, assim como seu possível papel no aumento dos níveis de clozapina.

Descritores: pregabalina, transtornos psiquiátricos, ansiedade, esquizofrenia

Autor Correspondente:

Carlos Henrique Silva

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-Universidade de São Paulo

Av. Bandeirantes, 3900

CEP: 14048-900

Ribeirão Preto-SP

e-mail: carloshs2@gmail.com

Tel: (16) 3602-2853

¹ Mestrando do programa de pós-graduação em saúde mental da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

² Docente do Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto de São Paulo

INTRODUÇÃO: TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS E ANSIEDADE

A ansiedade é um sintoma comum em todos os transtornos psiquiátricos e de difícil manejo quando há a necessidade de combinar medicações¹. Os medicamentos usados hoje para combater os sintomas ansiosos são de dois tipos principais, benzodiazepínicos ou inibidores seletivos de recaptação de neurotransmissores. Estes medicamentos oferecem grande ajuda na diminuição dos sintomas de ansiedade, mas podem acarretar efeitos indesejados com uso continuado, como perda de cognição e dependência, no caso dos benzodiazepínicos², e disfunções sexuais e queixas gastrointestinais persistentes, no caso dos inibidores seletivos³. Estudos mostram que medicamentos antiepiléticos tem apresentado eficácia em um crescente número de transtornos psiquiátricos. Embora atualmente somente três anti-epiléticos (carbamazepina, valproato e lamotrigina) sejam aprovados pelo FDA^{4,5} (U.S. Food and Drug Administration) o potencial terapêutico dos anticonvulsivantes tem sido cada vez mais investigado^{6,7}, especialmente quando os tratamentos disponíveis se mostram limitados ou ineficazes. Um maior entendimento do mecanismo de ação dos antiepiléticos, assim como estudos que observem sua eficácia sobre os sintomas de transtornos psiquiátricos pode oferecer novas alternativas de tratamento para quadros complexos como o da esquizofrenia, em que a combinação de medicamentos é frequentemente necessária e difícil.

ESQUIZOFRENIA

A esquizofrenia é um dos transtornos psiquiátricos mais graves, e permanece como um grande desafio à psiquiatria, apesar dos esforços de pesquisa e dos avanços terapêuticos alcançados. A dificuldade em obter tratamentos eficazes é observada na alta taxa de pacientes que não respondem adequadamente ao tratamento, pois 30 a 60% dos pacientes com diagnóstico de esquizofrenia não respondem bem ao tratamento com antipsicóticos⁸. Outros fatores que contribuem para caracterizar a esquizofrenia como um transtorno grave são a intensidade e características dos seus sintomas, que acarretam um comprometimento do funcionamento social, ocupacional e individual, levando a uma considerável queda da qualidade de vida e capacidade laboral⁹. Como outros transtornos mentais, a esquizofrenia é responsável por uma importante parcela das causas de incapacidade para o trabalho, estando atualmente em 26º, com projeção de chegar ao 20º posto na classificação de incapacidade ajustada para ano de vida da OMS¹⁰. Logo, a busca de novas opções terapêuticas para um transtorno tão grave segue como um dos principais focos da atual pesquisa em esquizofrenia.

A esquizofrenia é uma síndrome psiquiátrica heterogênea, composta por sintomas positivos (delírios e alucinações), negativos (alterações da volição, embotamento afetivo etc), desorganizados e déficits cognitivos¹¹, e que permanece, até o momento, sem completa explicação etiológica ou fisiopatológica, assim, a abordagem psicofarmacológica se mantém voltada ao controle puramente sintomático, o que foi relativamente atingido com os antipsicóticos disponíveis atualmente, no que diz respeito aos sintomas

positivos. No entanto, nas demais dimensões psicopatológicas, a esquizofrenia segue sem tratamento adequado, sendo isto bem ilustrado pelos sintomas negativos e cognitivos, que seguem até o momento como um desafio terapêutico¹². Haja vista a baixa eficácia dos antipsicóticos antagonistas dopaminérgicos frente a tais sintomas, frequentemente ocorre a troca de medicamentos ou associações, acarretando maior risco para complicações devido aos efeitos colaterais, bastante frequentes entre os antipsicóticos¹³.

Frente a tais dificuldades, segue-se numa busca constante por explicações etiológicas e fisiopatológicas, e por abordagens terapêuticas que sejam eficazes não só no controle sintomático, mas na interrupção da progressão da doença, que em alguns pacientes chega a ser catastrófica, tal é o grau de comprometimento cognitivo e funcional¹⁴.

PREGABALINA

A pregabalina é uma nova droga antiepiléptica, também usada para controle de dores neuropáticas pós-herpéticas, dores neuropáticas diabéticas e fibromialgia, que recentemente foi aprovada no tratamento de transtornos ansiosos na Europa¹⁵. É um ligante específico da subunidade $\alpha_2\delta$ dos canais de cálcio voltagem dependente neuronais, que atenua a despolarização induzida pelo influxo de cálcio nas terminações nervosas, resultando na diminuição da liberação de neurotransmissores¹⁶.

A pregabalina é derivada da molécula da gabapentina, e tem seu mecanismo de ação anticonvulsivante muito semelhante ao da gabapentina, diferindo desta por atravessar a barreira hematoencefálica com maior

facilidade, atingindo níveis de ligação aos receptores $\alpha_2\delta$ neuronais de 2 a 18 vezes maior do que a gabapentina^{16,17}. Apesar de ambas as drogas serem estruturalmente relacionadas ao GABA e agirem através de um aumento da neurotransmissão gabaérgica, a pregabalina não interage com os receptores GABA_A e GABA_B¹⁸ ou benzodiazepínicos¹⁹, tampouco agem como inibidores da recaptação ou degradação do GABA^{20,21,15}, o que sugere que a pregabalina age através de um mecanismo de ação distinto da maioria das drogas utilizadas para as mesmas indicações¹⁶. Parece ser uma droga que tem ação pré-sináptica, sem alterar a transmissão no neurônio pós-sináptico ou no músculo²². Sua afinidade aos receptores $\alpha_2\delta$ de outros órgãos como fígado, rim, pulmão, baço e coração é 30 vezes menor que no sistema nervoso, o que indica que seus efeitos sobre os canais de cálcio nestes órgãos serão mínimos em dose terapêuticas^{16,23}.

Mesmo em doses altas a pregabalina não bloqueia totalmente os canais de cálcio nem a liberação dos neurotransmissores, o que tem implicações importantes quanto a sua segurança e toxicidade em casos de superdosagem²⁴.

A pregabalina age aparentemente através da sua ligação à sub-unidade $\alpha_2\delta$ do canal de cálcio voltagem-dependente neuronal, reduzindo o influxo de cálcio, fazendo com que as vesículas citoplasmáticas de neurotransmissores não consigam se fundir na membrana celular, não permitindo a liberação na sinapse, o que culmina com a diminuição da excitabilidade neuronal²². Desta maneira, diminui-se principalmente a liberação sináptica do glutamato e da substância P^{25,26}, assim como de outros neurotransmissores^{27,28}.

Apesar das evidências da falta de interação direta da pregabalina com os receptores NMDA²⁸, o efeito da pregabalina na liberação espontânea e evocada de neurotransmissores foi bloqueada por um antagonista NMDA (D-AP5)²⁹, o que sugere um possível papel da ativação dos receptores NMDA na ação da pregabalina. Isto sugere que a pregabalina pode de alguma forma interagir com o sistema glutamatérgico, podendo se mostrar útil no tratamento de transtornos psicóticos.

Diante destes dados, a pregabalina apresenta potencial de eficácia para tratamento dos sintomas psicóticos, ao menos como adjuvante. Assim, este estudo objetiva revisar os dados disponíveis na literatura científica sobre os efeitos da pregabalina em seres humanos portadores de transtornos psiquiátricos.

Uma vez que não há ainda estudos empíricos sobre os efeitos da pregabalina em portadores de esquizofrenia, a presente tem também como objetivo buscar relatos do efeito da pregabalina na esquizofrenia.

METODOLOGIA

Realizou-se uma busca bibliográfica a partir da literatura indexada dos sistemas informatizados de busca científica: PUBMED, Web of Knowledge, SciELO e LILACS. A pesquisa foi realizada utilizando as seguintes palavras-chaves, com seus correspondentes em inglês e espanhol: pregabalina, esquizofrenia, ansiedade, transtorno bipolar, mania, psicose, depressão, transtorno de personalidade e álcool.

Foram incluídos na pesquisa estudos empíricos originais nos idiomas inglês, português e espanhol que relatam os efeitos da pregabalina em

indivíduos portadores de transtornos psiquiátricos, sem limitação temporal e apenas em humanos. Foram excluídos relatos de caso, revisões e cartas ao editor.

Não há atualmente estudos empíricos sobre os efeitos da pregabalina em esquizofrenia, assim, optamos por incluir o material disponível na literatura que traz informações a este respeito, por isso quatro relatos de caso sobre os efeitos da pregabalina na esquizofrenia foram incluídos.

De acordo com os critérios de inclusão e exclusão descritos acima, dois grupos foram separados. Foram selecionados 17 artigos, publicados no período de 2003 a 2012, que tratam do efeito da pregabalina em transtornos psiquiátricos e quatro relatos, publicados entre 2009 e 2012, sendo dois estudos de caso e duas cartas ao editor, que tratam especificamente do efeito da pregabalina na esquizofrenia.

RESULTADOS

Os resultados dos dados encontrados foram divididos em 2 grupos, estudos clínicos sobre o efeito da pregabalina em transtorno psiquiátricos e relatos sobre o efeito da pregabalina na esquizofrenia.

1.1 Estudos clínicos sobre o efeito da pregabalina em transtornos psiquiátricos

Nos 17 artigos encontrados, os diagnósticos e seu correspondente número de estudos foram 8 estudos sobre Transtorno de Ansiedade

Generalizada (TAG)^{29,30,31,32,33,34,35,36}, 4 estudos sobre Síndrome de Abstinência de Álcool (SAA)^{37,38,39,40}, 3 estudos sobre Transtorno de Ansiedade Social (TAS)^{41,42,43}, 1 estudo sobre Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC)⁴⁴, e 1 estudo sobre Transtorno de Stress Pós-Traumático (TEPT)⁴⁵. Os estudos sobre TAG e TAS foram ensaios clínicos com placebo, os demais estudos foram ensaios clínicos sem placebo. No caso da esquizofrenia, 4 referências foram encontradas, 2 investigaram a hipótese de que a pregabalina pudesse agir sobre os sintomas ansiosos e sobre os sintomas negativos^{46,47}, e as outras 2 levantam a possibilidade de que em alguns casos a pregabalina aumente o nível sérico de clozapina dos pacientes^{48,49}.

Todos os estudos tiveram suas amostras compostas totalmente ou em maior parte por pacientes que recebiam tratamento na mesma instituição que realizou o estudo, e que tiveram indicação clínica para participar, 8 estudos usaram também anúncio em mídia.

Todos os pacientes selecionados para os estudos foram avaliados com os critérios do DSM-IV, através da entrevista clínica SCID. Para confirmação do diagnóstico o instrumento mais usado foi a Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI), em 11 estudos.

A idade média dos participantes foi de 42,1 anos, somente um estudo tratou especificamente de idosos, com idade acima de 65 anos. A média do número de participantes do sexo feminino foi de 133 por estudo, e a média de participantes do sexo masculino foi de 108 por estudo. Não foram encontradas diferenças significativas quanto a sexo ou idade dos participantes. O tempo médio de duração dos 17 estudos foi de 10,2 semanas, com grande variação

de duração entre eles, sendo o mais longo de 38 semanas⁴² e o mais curto de 6 dias⁴¹.

Os estudos sobre TAG e TAS tiveram, respectivamente, média de 379,6 e 270,6 participantes por estudo. Os estudos sobre SAA tiveram média de 56 participantes, o estudo sobre TOC teve 10 participantes e o estudo sobre TSPT teve 9 participantes.

Em todos os estudos, nos diferentes transtornos investigados, os autores encontraram melhora dos voluntários com a administração da pregabalina, tanto na comparação com placebo em monoterapia quanto como adjuvante de outros tratamentos. A eficácia da droga foi observada em doses acima de 300mg nos estudos que trataram a pregabalina como monoterapia, os estudos que investigaram a eficácia da pregabalina como adjuvante mostraram resposta positiva dos pacientes a partir da dose de 200mg. A pregabalina foi usada como monoterapia em 14 estudos e 3 investigaram a eficácia da pregabalina como adjuvante. Onze estudos utilizaram dose fixa de pregabalina, os demais tiveram dose variável de acordo com observação clínica.

Os instrumentos mais comuns de avaliação de eficácia foram a Hamilton Rating Scale for Anxiety (HAM-A), em 10 estudos, a Clinical Global Impression (CGI) foi utilizada em 7 estudos e a Symptom Checklist (SCL-90) em 4 estudos.

Os estudos sobre TAG encontraram eficácia estatisticamente significativa da pregabalina em comparação com placebo nas doses a partir de 150mg, abaixo desta dosagem a eficácia da droga não foi estatisticamente significativa. O mesmo ocorreu no caso de outros transtornos que usaram a pregabalina como monoterapia. Os estudos em que a pregabalina foi usada

como adjuvante mostraram eficácia em doses mais baixas, a partir de 200mg, sendo os melhores resultados obtidos em doses acima de 300mg. Os estudos sobre TAS encontraram eficácia de diminuição dos escores de ansiedade nas escalas aplicadas nas doses entre 450-600mg.

Os estudos sobre SAA mostraram resultados favoráveis de diminuição nas escalas usadas para avaliar os níveis de ansiedade, assim como maior tempo de abstinência. No estudo em que a pregabalina foi comparada com a naltrexona, tratamento comum para SAA, os escores de eficácia foram semelhantes. O estudo de Forg (2012) sobre SAA encontrou eficácia significativa semelhante entre pregabalina e placebo.

O estudo sobre TSPT mostra resultados estatisticamente relevantes, tanto em comparação com placebo quanto em diminuição das escalas apresentadas.

O efeito da pregabalina foi avaliado em 3 aspectos: eficácia, tolerabilidade e segurança. Todos os 17 estudos apontam eficácia estatisticamente relevante da pregabalina em relação às avaliações iniciais dos voluntários. Em todos os estudos a pregabalina se mostrou bem tolerada e segura, com poucos efeitos adversos e que diminuíram com a continuidade do tratamento. Em comparação com outros medicamentos utilizados, a pregabalina teve menor taxa de desistência e menos efeitos adversos.

1.2 Relatos sobre o efeito da pregabalina em esquizofrenia

Sobre o efeito da pregabalina em portadores de esquizofrenia, 4 referências foram encontradas, sendo 2 estudos de caso e 2 cartas ao editor. Os dois estudos de caso investigaram a eficácia da pregabalina como

adjuvante de antipsicóticos. Em ambos houve significativa diminuição dos sintomas ansiosos e também dos negativos. As duas cartas ao editor relatam a possível relação entre a administração da pregabalina a pacientes esquizofrênicos e consequente aumento do nível sérico de clozapina.

DISCUSSÃO

Embora a pregabalina seja uma droga de rápida ação, cujo efeito pode ser esperado pouco tempo depois de ser ingerida, os autores reconhecem que estudos com amostras pequenas oferecem limitações quanto à possibilidade de generalização, mas, de modo geral, apontam dados que corroboram os achados de estudos mais longos que trazem amostras mais robustas.

Os estudos sobre TAG encontraram eficácia estatisticamente significativa da pregabalina em comparação com placebo nas doses a partir de 150mg, com resultados maiores nas doses a partir de 300mg. É importante ressaltar que os estudos mostraram resultados de eficácia de tipos diferentes, como dados estatísticos de diferença significativa entre pregabalina e placebo, e resultados estatísticos de diferença significativa entre os índices obtidos pela pregabalina nas escalas de avaliação aplicadas, o que significa que em alguns casos, mesmo obtendo diferença significativa em comparação com o placebo, esta diferença não representou diminuição relevante na escala aplicada para avaliar diminuição da ansiedade. Assim, embora os estudos que tenham usado doses muito pequenas de pregabalina mostrem diferenças relevantes entre a droga e o placebo, estas diferenças não alteraram significativamente os escores das escalas aplicadas. Isso justifica que os estudos iniciais tenham

explorado doses mais baixas, entre 50mg e 150mg e os mais recentes tenham usado doses de 300mg a 600mg.

Os estudos que comparam a pregabalina com ansiolíticos mostraram que esta alcançou tolerabilidade relevantemente maior, o que pode ser associado à menor taxa de desistência dos participantes e consequentemente maior adesão ao tratamento. Este é um aspecto importante, pois os efeitos adversos dos ansiolíticos, tanto dos benzodiazepínicos quanto dos inibidores seletivos causam grande impacto à vida do paciente, uma vez que o uso continuado dos benzodiazepínicos pode levar à diminuição cognitiva e causar dependência, e no caso dos inibidores seletivos de serotonina, disfunções sexuais e queixas gastrointestinais persistentes. Estes efeitos colaterais podem tornar-se contraindicações clínicas e exigir retirada do medicamento ou causar desistência por parte do paciente. Os estudos desta revisão apontam que os sintomas adversos da pregabalina foram comumente tontura e enjôo, que tenderam a diminuir com a continuidade do tratamento, e ao fim do estudo sua retirada ocasionou menos queixas e efeitos adversos do que os outros medicamentos utilizados, como o alprazolam, o lorazepam e a venlafaxina.

O estudo sobre TSPT apresenta resultados favoráveis na comparação entre pregabalina e placebo, e também em relação à diminuição das escalas aplicadas, no entanto há limitações importantes, como o número de participantes (9 voluntários) e duração (6 semanas), o fato de ser um estudo aberto e de os sintomas que compõem o diagnóstico de TSPT poderem desaparecer espontaneamente, além da possibilidade de ser um episódio depressivo.

O estudo sobre TOC, também tem limitações de tempo (8 semanas) e participantes (10 voluntários), além de ser um estudo aberto em que a pregabalina foi adjuvante de muitos antipsicóticos diferentes, em doses variáveis. Mesmo assim, a pregabalina apresentou escores de diminuição de sintomas maiores do que outros tratamentos tentados anteriormente, como a fluoxetina. Os resultados dos estudos sobre TSPT e TOC, embora não possam ser tomados como consistentes o bastante para generalização apontam para possibilidades da pregabalina que devem ser exploradas em estudos futuros.

Em todos os estudos, a comparação de eficácia apresenta ênfase na comparação entre drogas e placebo, e menos ênfase na comparação direta entre pregabalina e outras drogas (alprazolam, sertralina, venlafaxina). Não foram encontradas evidências de superioridade de eficácia da pregabalina em comparação direta com outras drogas, mas sim de equivalência. Assim, a pregabalina mostra-se uma possível alternativa aos tratamento de sintomas ansiosos por oferecer eficácia equivalente aos tratamentos atuais com efeitos colaterais de menor intensidade e gravidade. Novos estudos são necessários para averiguar a segurança e possíveis efeitos adversos do uso da pregabalina a longo prazo.

A esquizofrenia não é um transtorno ansioso, no entanto a ansiedade desempenha papel central no agravamento da doença. Síndromes ansiosas podem estar relacionadas a sintomas negativos, episódios depressivos, fobia social e remissão incompleta dos delírios.

Os 2 estudos de caso de Schonfeldt (2009) e Englisch (2010) reportam significativa diminuição dos sintomas ansiosos, assim como melhora de sintomas positivos e negativos de pacientes, até então resistentes ao

tratamento dos sintomas ansiosos. Em ambos, outros tratamentos com benzodiazepínicos puderam ser descontinuados e a dose de antipsicóticos pode ser diminuída. O estudo de Englisch traz resultado de 11 pacientes, o de Schonfeldt, 1 paciente. Nestes estudos não houve alteração de nível sérico, importante aspecto que deve ser controlado com constantes exames para avaliar o grau de concentração de drogas antipsicóticas no sangue. As duas cartas que relatam efeitos adversos também são dos mesmo autores, que relatam terem encontrado casos, de 1 paciente cada, em que o aumento de concentração de clozapina no sangue acompanhou administração e aumento da pregabalina. Com a retirada da pregabalina os níveis voltaram ao normal.

Concluimos que estudos clínicos para investigar o efeito da pregabalina na esquizofrenia podem ser muito bem-vindos, dado o importante papel de uma síndrome ansiosa no agravamento dos quadros clínicos dos portadores desta doença.

Este estudo foi realizado com importantes limitações que devem ser apontadas. Uma vez que foi realizado com o objetivo de encontrar estudos clínicos que trouxessem dados sobre o efeito da pregabalina na esquizofrenia, que, no entanto, inexistem, optamos por apresentar os dados disponíveis sobre dois grupos muito distintos de informação, que embora não possam oferecer o mesmo grau de confiabilidade, acreditamos poder oferecer uma contribuição relevante à investigação das aplicações de anticonvulsivantes a transtornos psiquiátricos e particularmente à esquizofrenia. Assim, não foram incluídos outros relatos, como estudos de caso ou cartas ao editor, que trouxessem informações sobre o efeito da pregabalina, por exemplo, em transtorno bipolar ou depressão.

A presente revisão apresentou resultados de estudos recentes sobre o efeito da pregabalina em transtornos psiquiátricos, tendo em vista as evidências de eficácia de drogas antiepiléticas em diferentes transtornos, com o objetivo de levantar os dados disponíveis sobre o efeito da droga em transtornos psiquiátricos e sintomas psicóticos. Os dados encontrados, somados aos relatos de caso de melhora de sintomas de pacientes portadores de esquizofrenia indicam que a droga é uma alternativa aos antidepressivos e ansiolíticos disponíveis atualmente, usados para o tratamento da ansiedade, e que seu potencial para tratamento de sintomas psicóticos, ao menos como adjuvante, deve ser melhor investigado.

Tabela 1. Artigos sobre o efeito da pregabalina em TAG

Autores	Ano	Amostra	Medicação	Duração semanas	Avaliação de eficácia	Resultados
Pande, A. C. et al.	2003	n=276	pregabalina 150,600mg, lorazepam 6mg , placebo	4	HAM-A	Pregabalina foi mais rápida nos sintomas ansiosos, lorazepam mais eficaz em comparação, pgb sem efeito colateral de retirada.
Feltner, D. E. et al.	2003	n=271	pregabalina 50, 200mg, lorazepam 2mg, placebo	4	HAM-A, CGI-I	Pregabalina 200mg e lorazepam forameficazes, poucos sintomas adversos de pgb, mais pacientes com pgb terminaram estudo.
Rickels K. et al.	2005	n=454	pregabalina 300, 450, 600mg alprazolam 1.5mg placebo	4	HAM-A	Pregabalina e alprazolam foram eficazes na escala, mas alprazolam e pregab. 450 não foram sigficativamente melhores que placebo, pregab. 300mg e 600mg mais eficazes que placebo, pregabalina mais rápida que alprazolam.
Pohl R. B. et al.	2005	n=344	pregabalina 200, 400, 450mg placebo=86	6	HAM-A, CGI-I	Pregabalina 200mg e 400mg mais eficazes, as 3 doses de pregab. foram mais eficazes que placebo, efeito na primeira semana.
Montgomery S. A. et al.	2006	n=421	pregabalina. 400, 600mg, venlafaxina 75mg, placebo	6	HAM-A	Pregabalina 400, 600mg e venlafaxina mais eficazes que placebo, efeito de pregabalina mais rápido que venlafaxina.
Montgomery S. A. et al.	2008	n=273	pregabalina 150mg-600mg, placebo	8	HRSA, CGI-I, MMSE, Symptom Ckecklist-90	Pregabalina foi segura e eficaz em pacientes com mais de 65 anos, efeito dentro de 2 semanas.
Feltner D. E. et al.	2008	n=624	pregabalina=450mg, placebo=170	32	HAM-A, HAM-D CAS, RDS, CGI-S, SDS, PWC, EWPS	Dose fixa de 450 mg de pregabalina foi mais eficiente que o placebo na prevenção de recaída dos sintomas de TAG.
Kasper S. et al.	2009	n=374	pregabalina 300-600mg, venlafaxina xr 225mg, placebo=128	8	HAM-A, HAM-D, CGI-I, HADS, HADS-A, GA-VAS, DPRS, QoL-ESS, EQ-5D, Euro QoL, SDS, MOS-Sleep, CSFQ	Pregabalina eficaz em sintomas ansiosos somáticos e psíquicos. Efeitos adversos (tontura) bem tolerados. Efeitos adversos (náusea) da venlafaxina maiores mas bem tolerados, pregabalina mais rápida que VRX.
Feltner D. E. et al.	2011	n=329	pregabalina 300, 450, 600mg, placebo=82	11	LSAS, HAM-D, MFQ	Pregabalina eficaz com dosagem de 600mg/dia, melhora nos quesitos medo, evitação, fobia toal, fobia social, pregab eficaz acima de 300mg.

Tabela 2. Artigos sobre o efeito da pregabalina em Síndrome de abstinência do Álcool

Autores	Ano	Amostra	Medicação	Duração em dias/semanas	Avaliação de eficácia	Resultados
Martinotti G. et al.	2008	n=20	pregabalina 150, 450mg	16 semanas	OCDS, CIWA-Ar, SCL-90-R, VAS	Dos 20 pacientes, 15 completaram estudo, 5 recaíram.
Martinotti G. et al.	2009	n=59	pregabalina 150-450mg, naltrexona 50mg	16 semanas	VAS, OCDS, CIWA-Ar, SCL-R	Pregab. teve eficácia semelhante a naltrexona em permanência de tratamento, diminuição de craving e índices de consumo de álcool. Único item em que foi mais eficaz que naltrexona foi maior tempo de abstinência. Pregabalina não teve efeito colateral na retirada. Houve diminuição de hostilidade e psicoticismo com pregabalina.
Martinotti G. et al.	2010	n=111	pregabalina 450mg, lorazepam 10mg, tiaprida 800mg	14 dias	CIWA-Ar, VAS, OCDS, SCL-90-R	Pregabalina apresentou maior redução entre tempos nos itens dor de cabeça e orientação, e maior número de sujeitos que continuaram abstinentes, em outros itens drogas se equiparam. As 3 drogas se mostraram eficazes no tratamento de SAA.
Förg A. et al.	2012	n=42	pregabalina 300mg	6 dias	CIWA-Ar, AWSS	Pregabalina e placebo foram igualmente eficazes em relação a avaliação inicial.

Tabela 3. Artigos sobre o efeito da pregabalina em Transtorno de Ansiedade Social

Autores	Ano	Amostra	Medicação	Duração em dias/semanas	Avaliação de eficácia	Resultados
Pande A. C. et al.	2004	n=135	Pregabalina150, 600mg, placebo	10 semanas	LSAS	Pregabalina 600mg foi eficaz e bem tolerada, efeito de pregabalina 150mg foi igual a placebo. Houve diminuição de medo e evitação social.
Greist J. H. et al.	2011	n=348	Pregabalina 450, placebo=73	38 semanas	LSAS, HAM-D, MFQ, SDS, CGI-I, CGI-S, PWC	O estudo sugere que a pregabalina é segura, bem tolerada e tem eficácia significativa na prevenção de recaída de pacientes com 26 semanas de tratamento que responderam a tratamento inicial.
Feltner D. E. et al.	2011	n=329	pregabalina 300, 450, 600mg, placebo	11 semanas	LSAS, HAM-D, MFQ	Pregabalina pode ser eficaz no tratamento de TAS com dosagem de 600mg/dia: melhora nos quesitos medo, evitação, fobia toal, fobia social, pregab eficaz acima de 300mg.

Tabela 4. Artigos sobre o efeito da pregabalina em Transtorno Obsessivo Compulsivo

Autores	Ano	Amostra	Medicação	Duração em dias/semanas	Avaliação de eficácia	Resultados
Oulis P. et al.	2011	n=10	pregabalina 225-625mg *adjuntivo de fluvoxamina, aripripazolam, sertralina, amilsuprida, citalopram, paroxetina, olanzapina, duloxetine, risperidona	8 semanas	Y-BOCS, CGI-I	Tratamento com pregabalina indica diminuição de sintomas de TOC em relação a avaliação inicial.

Tabela 5. Artigos sobre o efeito da pregabalina em Transtorno de Estresse Pós Traumático

Autores	Ano	Amostra	Medicação	Duração em dias/semanas	Avaliação de eficácia	Resultados
Pae. C. U. et al.	2009	n=9	pregabalina 75-450mg *adjuntivo de antidepressivos (paroxetina, alprazolam, milnacipran, mirtazina, escitalopram, lorazepam)	6 semanas	SPRINT, MADRS, PGI-S, VAS-pain, SDS	Pregabalina eficaz em dose de 200mg, pregab. como efetivo adjuntivo em todos os aspectos avaliados, especialmente na escala de dor.

Tabela 6. Relatos de efeito da pregabalina em Esquizofrenia

Autores	Ano	Amostra	Medicação	Duração em dias/semanas	Avaliação de eficácia	Resultados
Schonfeldt-Lecuona, C. et al.	2009	n=1	clozapina 1000mg, amilsuprida 400mg, pregabalina 400-600mg	8 semanas Interven. de 4 semanas	BPRS, PANSS	Diminuição rápida de sintomas ansiosos e alucinações auditivas, nível de clz estável, retirada da amilsuprida.
Englisch, S. et al.	2010	n=10 n=1	olanzapina, clozapina, aripiprazolan, BZD, pregabalina	5 a 8 semanas	CDSS, HAM-A, PANSS, SANS, ANNSERS, EPS	Diminuição rápida de sintomas psicóticos persistentes, retirada dos BZD, diminuição da dose de antipsicóticos em 17%, melhora geral da ansiedade, humor e sintomas psicóticos positivos e negativos.
Englisch, S. et al.	2012	n=1	clozapina 200-450mg pregabalina 300-750mg	40 semanas	obs. clínica	Aumento do nível de CLZ no sangue, combinação de clozapina e pregabalina eficaz depois de 1 semana. Sedação por dose alta de pregabalina.
Gahr, M. et al.	2012	n=1	clozapina 200mg, pregabalina 300mg	2 semanas	obs. clínica	A introdução de pregabalina acompanhou aumento do nível de concentração de clozapina no sangue, com possível implicação renal.

Referências bibliográficas

1. GOODWIN G, FLEISCHHACKER W, ARANGO C, BAUMANN P, DAVIDSON M, DE HERT M, FALKAI P, KAPUR S, LEUCHT S, LICHT R, NABER D, O'KEANE V, PAPAKOSTAS G, VIETA E, ZOHAR J. Advantages and disadvantages of combination treatment with antipsychotics ECNP Consensus Meeting. European Neuropsychopharmacol. 2009 Jul;19(7):520-32.

2. BALDWIN DS, BIRTWISTLE J. The side effect burden associated with drug treatment of panic disorder. J Clin Psychiatry. 1998; 59 Suppl 8:39-44; discussion 45-6.

3. JAMES M. FERGUSON, M.D. SSRI Antidepressant Medications: Adverse Effects and Tolerability. Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2001 3(1): 22–27.

4. BALLENGER JC, POST RM. Carbamazepine in manic-depressive illness: a new treatment. Am J Psychiatry 1980;137:782–790.

5. GOODNICK PJ. Anticonvulsants in the treatment of bipolar mania. Expert Opin Pharmacother 2006;7:401– 410.

6. KAUFMAN, K. R. Antiepileptic drugs in the treatment of psychiatric disorders. Epilepsy Behavior, 21, 1-11, 2011

7. ALAN B. ETTINGER AND CHARLES E. ARGOFF. Use of Antiepileptic Drugs for Nonepileptic Conditions: Psychiatric Disorders and Chronic Pain. Neurotherapeutics, 4 (1), 75-83, 2007

8. ELKIS, H., MELTZER, H.Y. Esquizofrenia refratária. Rev. Bras. Psiquiatr. vol.29 nº.3 São Paulo Set. 2007.
9. ANDREASEN, N. C. Schizophrenia: the fundamental questions. *Brain Res Brain Res Rev*, 31, 106-12, 2000.
10. MURRAY, C.J.L., LOPEZ, A.D., eds. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge, Harvard School of Public Health on behalf of the World Health Organization and the World Bank, 1996.
11. CORBETT, R.; ZHOU, L.; STEPHEN, M.; SORENSEN, S.M.; MONDADORI, C. Animal models of negative symptoms: M100907 antagonizes PCP-inducedimmobility in a forced swim test in mice. *Neuropsychopharmacology*, vol 21, p. S211– S218, 1999.
12. POTKIN, S. G. et al. Effect of clozapine and adjunctive high-dose glycine in treatment-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 156, 145-7, 1999.
13. ELKIS, H.; MELTZER, H.Y. Esquizofrenia refratária. Rev. Bras. Psiquiatr. [online], vol.29, suppl.2, p. S41-S47, 2007.
14. LIEBERMAN, J. A. et al. Factors influencing treatment response and outcome of first-episode schizophrenia: implications for understanding the pathophysiology of schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 57 Suppl 9, 5-9, 1996.
15. ZOHAR, J., MATAR, M.A., IFERGANE, G., KAPLAN, Z., COHEN, H. Brief post-stressor treatment with pregabalin in an animal model for PTSD: Short-term anxiolytic effects without long-term anxiogenic effect. *European Neuropsychopharmacology*; 18, 653–666, 2008.
16. JAROGNVIEW, J.L. Third-generation antiepileptic drugs: mechanisms of action, pharmacokinetics and interactions. *Pharmacological Reports*, 61, 197-216, 2009.
17. LÓPEZ-TRIGO, J., SANCHO RIEGER, J. Pregabalina. Um Nuevo tratamiento para el dolor neuropático. *Neurologia*; 21(2):96-103, 2006.
18. BEN-MENACHEM, E. Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. *Epilepsia*, 45, Suppl 6, S13–S18, 2004.
19. LYDIARD, R.B., RICKELS, K., HERMAN, B., FELTNER, D.E. Comparative efficacy of pregabalin and benzodiazepines in treating the psychic and somatic symptoms of generalized anxiety disorder *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 1-13, 2009.
20. BIALER, M., JOHANNESSEN, S.I., KUPFERBERG, H.J., LEVY, R.H., LOISEAU, P., PERUCCA, E. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Fifth Eilat Conference (EILAT V). *Epilepsy Res*, 43, 11–58, 2001.
21. BIALER, M., JOHANNESSEN, S.I., KUPFERBERG, H.J., LEVY, R.H., PERUCCA, E., TOMSON, T. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Seventh Eilat Conference (EILAT VII). *Epilepsy Res*, 61, 1–48, 2004.
22. JOSHI, I., TAYLOR, C.P. Pregabalin action at a model synapse: Binding to presynaptic calcium channel $\alpha 2\text{-}\delta$ subunit reduces neurotransmission in mice *European Journal of Pharmacology* 553, 82–88,, 2006.
23. HILL, D.R., SUMAN-CHAUHAN, N., WOODRUFF, G.N. Localization of (3H) gabapentin to a novel site in rat brain: autoradiographic studies. *Eur. J. Pharmacol.* 244:303-9, 1993.

24. FREYNHAGEN, R., STROJEK, K., GRIESING, T., WHALEN, E., BALKENOHL, M. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible and fixed-dose regimens. *Pain*, 115: 254-63, 2005.
25. FEHRENBACHER, J.C., TAYLOR, C.P., VASKO, M.R. Pregabalin and gabapentin reduce release of substance P and CGRP from rat spinal tissues only after inflammation or activation of protein kinase C. *Pain*, 105,133–144, 2003.
26. DOOLEY, D.J., MIESKE, C.A., BOROSKY, S.A. Inhibition of K(+)-evoked glutamate release from rat neocortical and hippocampal slices by gabapentin. *Neurosci. Lett.* 280, 107–110, 2000b.
27. ERRANTE, L.D., PETROFF, O.A. Acute effects of gabapentin and pregabalin on rat forebrain cellular GABA, glutamate, and glutamine concentrations. *Seizure*, 12, 300–306, 2003.
28. MICHEVA, K.D., TAYLOR, C.P., SMITH, S.J., Pregabalin Reduces the Release of Synaptic Vesicles from Cultured Hippocampal Neurons, *MOLECULAR PHARMACOLOGY*, Vol. 70, No. 2, 2006.
29. PANDE AC, CROCKATT, JG.; FELTNER, DE. ET AL. Pregabalin in Generalized Anxiety Disorder: A Placebo-Controlled Trial. *Am J Psychiatry* 2003, March, 160:3
30. FELTNER DE, CROCKATT JG, DUBOVSKY SJ, COHN CK, SHRIVASTAVA RK, TARGUM SD, LIU-DUMAW M, CARTER CM, PANDE AC. A randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter study of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2003 Jun;23(3):240-9.
31. RICKELS K, POLLACK MH, FELTNER DE, ET AL. Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder: a 4-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam. *Arch Gen Psychiatry.* 2005 Sep;62(9):1022-30.
32. POHL RB, FELTNER DE, FIEVE RR, PANDE AC. Efficacy of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: double-blind, placebo-controlled comparison of BID versus TID dosing. *J Clin Psychopharmacol.* 2005 Apr;25(2):151-8.
33. MONTGOMERY SA, TOBIAS K, ZORNBERG GL, KASPER S, PANDE AC. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: a 6-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of pregabalin and venlafaxine. *J Clin Psychiatry.* 2006 May;67(5):771-82.
34. FELTNER D, WITTCHEN HU, KAVOUSSI R, BROCK J, BALDINETTI F, PANDE AC. Long-term efficacy of pregabalin in generalized anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol.* 2008 Jan;23(1):18-28.
35. MONTGOMERY S, CHATAMRA K, PAUER L, ET AL. Efficacy and safety of pregabalin in elderly people with generalized anxiety disorder. *The British Journal of Psychiatry*, 2008, 193:389-394.
36. KASPER S, HERMAN B, NIVOLI G, VAN AMERINGEN M, PETRALIA A, MANDEL FS, BALDINETTI F, BANDELOW B. Efficacy of pregabalin and venlafaxine-XR in generalized anxiety disorder: results of a double-blind, placebo-controlled 8-week trial. *Int Clin Psychopharmacol.* 2009 Mar;24(2):87-96.

37. MARTINOTTI GIOVANNI; DI NICOLA MARCO; TEDESCHI DANIELA; ET AL. Efficacy and safety of pregabalin in alcohol dependence. *Advances in therapy* 2008, JUN Volume: 25 Issue: 6 Pages: 608-618,
38. MARTINOTTI G., DI NICOLA M., TEDESCHI D., ET AL. Pregabalin versus naltrexone in alcohol dependence: a randomised, double-blind, comparison trial *J Psychopharmacol* 2010 24: 1367
39. MARTINOTTI G, DI NICOLA M, FRUSTACI A, ET AL. Pregabalin, tiapride and lorazepam in alcohol withdrawal syndrome: a multi-centre, randomized, single-blind comparison trial. *Addiction*, 2010, 105, 288–299.
40. FÖRG A, HEIN J, VOLKMAR K, ET AL. . Efficacy and Safety of Pregabalin in the Treatment of Alcohol Withdrawal Syndrome: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Alcohol and Alcoholism* 2012 Vol. 47, No. 2, pp. 149–155,
41. PANDE AC, FELTNER DE, JEFFERSON JW, ET AL. Efficacy of the novel anxiolytic pregabalin in social anxiety disorder: a placebo-controlled, multicenter study. *J Clin Psychopharmacol*. 2004 Apr; 24(2):141-9.
42. GREIST JH., LIU-DUMAW M, SCHWEIZER E ET AL. Efficacy of pregabalin in preventing relapse in patients with generalized social anxiety disorder: results of a double-blind, placebo-controlled 26-week study, *International Clinical Psychopharmacology* 2011, Vol 00 No 00.
43. FELTNER DE, LIU-DUMAW M, SCHWEIZER E, ET AL. Efficacy of pregabalin in generalized social anxiety disorder: results of a double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2011 Jul;26(4):213-20.
44. PAE CU, MARKS DM, HAN C, MASAND PS, PATKAR AA. Pregabalin augmentation of antidepressants in patients with accident-related posttraumatic stress disorder: an open label pilot study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2009 Jan;24(1):29-33.
45. OULIS P, MOURIKIS I, KONSTANTAKOPOULOS G. Pregabalin augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2011 Jul;26(4):221-4.
46. SCHÖNFELDT-LECUONA, C., WOLF, R.C., OSTERFELD, N.D., VVASIC, N., CONNEMANN, B.J., SCHIMD, M., FREUDENMANN, R.W. Pregabalin in the treatment of schizophrenic anxiety. *Pharmacopsychiatry*, 42: 124-125, 2009.
47. ENGLISCH S, ESSER A, ENNING F, ET AL. Augmentation with pregabalin in schizophrenia. *J. Clin. Psychopharmacol*. 2010 Aug; 30(4):437-40
48. ENGLISCH S, ALM B, MEYER-LINDENBERG A, ZINK M. Pregabalin-associated increase of clozapine serum levels. *J Clin Psychopharmacol*. 2012 Feb;32(1):127.
49. GAHR M, SCHMID MM, SCHÖNFELDT-LECUONA C. Pregabalin-associated Elevation of Clozapine Serum Levels. *Pharmacopsychiatry*. 2012 Nov;45(7):297-9. doi: 10.1055/s-0032-1306312. Epub 2012 Apr 3.

ANEXO B - Termo de consentimento livre e esclarecido.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nome do projeto de pesquisa: Efeito da pregabalina no fluxo sanguíneo cerebral regional em voluntários saudáveis e pacientes portadores de esquizofrenia.

Pesquisador responsável: Emerson Arcoverde Nunes

CRP-SP – 06/80517131186

End – Av Bandeirantes, 3900-Ribeirão Preto-SP-Brasil- CEP 14049-900

Fone – (16) 36022430

Você está sendo convidado a participar de um estudo de pesquisa. Antes que você decida é importante que você entenda o porquê esta pesquisa está sendo feita e o que significa participar dela. Por favor, leia atentamente as informações a seguir e discuta as mesmas com outras pessoas que você considere importantes e que possam lhe ajudar a decidir, se assim o desejar. Caso você tenha alguma dúvida durante a leitura, não se acanhe em perguntar para que eu possa esclarecê-lo. Leve o tempo que for necessário para tomar sua decisão se irá participar ou não deste estudo.

01. Justificativa e objetivo da pesquisa:

Vários estudos mostraram que uma substância chamada pregabalina, utilizada primeiramente para tratar epilepsia, pode melhorar sintomas de ansiedade e dores crônicas. Além disto, devido ao seu modo de agir e a relatos de casos, suspeita-se que seu uso em pessoas com diagnóstico semelhante ao

seu (Esquizofrenia), possa trazer benefícios ao tratamento . O presente estudo pretende avaliar estas questões.

02. Procedimentos que serão utilizados e seu propósito, bem como a identificação dos procedimentos que são experimentais:

Caso concorde, você fará um exame chamado Tomografia por Emissão de Fóton Único (ou SPECT) em duas ocasiões distintas, com um intervalo de uma semana entre elas. Tal exame se assemelha a uma tomografia de crânio comum, no qual você permanece deitado, sem se mover, enquanto um feixe de raios X incide sobre sua cabeça, de forma indolor, como o raio X comum. Para fazer este exame será necessário instalar um soro na sua veia e será injetado uma substância conhecida como “traçador”, que nada mais é do que uma substância sem outra finalidade a não ser tornar possível a visualização do nível de funcionamento de diferentes regiões do cérebro. Em cada sessão você tomará uma cápsula de pregabalina ou placebo uma hora e cinquenta minutos antes de realizar o exame de SPECT. Você só saberá qual a ordem da substância administrada em cada sessão no final do estudo. Durante estas sessões, serão aplicadas diferentes escalas de avaliação clínica, que são questionários utilizados em pesquisa, que facilitam a caracterização e registro das diferenças de comportamento apresentadas pelos participantes do experimento.

03. Desconfortos e riscos esperados:

Como qualquer injeção, o soro que será instalado em sua veia poderá lhe causar dor. A punção venosa faz parte da rotina de trabalho dos médicos e enfermeiros, caracterizando-a como um procedimento cotidiano, sendo bastante seguro. Sua complicação mais freqüente é, em primeiro lugar, a dor da picada da agulha, que algumas pessoas acham um pouco desconfortável, mas que é pequena. Outros problemas que a punção pode causar são edema

(que é um inchaço causado por acúmulo do soro na região próxima a colocação do cateter) e flebite (que é uma inflamação causada por pequeno traumatismo na veia que foi puncionada), que podem ser algo dolorosos. Complicações infecciosas que se manifestam com calafrios, tremores, febres, mal-estar e dores de cabeça são mais raras.

Apesar de mínimos, existem riscos de reações relacionadas a administração do “traçador” através da punção de uma veia, como a probabilidade de reação adversa a medicamentos (incluindo reação alérgica). O tipo de reação mais verificado foi rubor cutâneo temporário (pele avermelhada), não se observando nenhuma reação grave que necessitou de hospitalização ou que tenha causado seqüela para saúde. Apenas para comparação, o risco de reação adversa relacionada aos exames de SPECT chega a ser até 1.000 vezes menor que o risco de reação aos contrastes iodados utilizados nas radiografias e tomografias contrastadas.

A substância (pregabalina) que você receberá já foi estudada em outras pessoas, mostrando-se segura, já sendo comercializada para tratar outras doenças, como dores crônicas e epilepsia. Apesar disto, como a maioria dos medicamentos, possui efeitos adversos, sendo os mais comuns sonolência e tontura. Além desses, outros efeitos desagradáveis já foram relatados, apesar de terem ocorrido com uma frequência bem menor e depois de uso continuado do remédio. Dentre estes, podemos citar: aumento do apetite, desorientação, nervosismo, excitação, descoordenação, falhas de memória, tremores, moleza, visão embaçada, visão dupla, vômitos, constipação (intestino preso), boca seca. Lembrando que estes efeitos além de menos frequentes, são esperados durante o uso contínuo, o que não é o caso do nosso estudo.

De qualquer forma, ao final dos exames verificaremos se você estará bem e idealmente você não deverá operar máquinas ou dirigir até o dia seguinte. Você será transportado até a sua residência por um dos pesquisadores colaboradores. Caso você sinta desconforto durante qualquer um dos exames, poderemos conversar sobre isso, e caso você continue a se sentir muito incomodado interromperemos o exame se você assim desejar. Você terá a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar no estudo sem que isso lhe traga qualquer prejuízo. Lembramos ainda que uma possível recusa em participar da presente

pesquisa, não acarretará prejuízo algum ao atendimento realizado no HCFMRP-USP.

Você receberá uma ajuda de custo para ressarcir as despesas decorrentes da sua participação na pesquisa. Caso você se interesse, os resultados dos seus exames e da pesquisa serão fornecidos, assim que disponíveis.

04. Benefícios que se pode obter:

O esclarecimento de como a pregabalina age no cérebro, e se é capaz de reduzir sintomas em pessoas com diagnóstico semelhante ao seu (Esquizofrenia), poderá aumentar o nosso entendimento do seu mecanismo de funcionamento, fornecendo uma base para o desenvolvimento de novas maneiras de tratar os problemas resultantes da esquizofrenia e de novas aplicações médicas para esta medicação.

Eu _____, R.G. _____,
abaixo assinado, tendo recebido as informações acima, e ciente dos meus direitos abaixo relacionados, concordo em participar.

1. A garantia de receber a resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida acerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros relacionados com a pesquisa e o tratamento a que serei submetido;
2. A liberdade de retirar meu consentimento a qualquer momento e me recusar a participar no estudo sem que isso traga prejuízo à continuidade do meu cuidado e tratamento;
3. A segurança de que não serei identificado e que será mantido o caráter confidencial da informação relacionada com a minha privacidade;

4. O compromisso de me proporcionar informação atualizada durante o estudo, ainda que esta possa afetar minha vontade de continuar participando;
5. Se existirem gastos adicionais estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

Tenho ciência do exposto acima e desejo utilizar o produto como método terapêutico recomendado pelo médico que subscreve este documento.

Ribeirão Preto, _____ de _____ de _____

ASSINATURA DO PACIENTE OU RESPONSÁVEL LEGAL (NOME COMPLETO E LEGÍVEL)

Nº DOCUMENTO DE IDENTIDADE – RG

RESPONSÁVEL PELA PESQUISA
(NOME COMPLETO E LEGÍVEL)

Nº DOCUMENTO DE IDENTIDADE

9.2 Anexo C - Escalas de Avaliação Clínica - Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica BPRS**BPRS**

Paciente: _____ Data: _____

Item	Pontos
01 - Preocupações somáticas	
02 - Ansiedade psíquica	
03 - Retraimento emocional	
04 - Desorganização conceitual	
05 - Auto-depreciação e sentimentos de culpa	
06 - Ansiedade	
07 - Distúrbios motores específicos	
08 - Auto-estima exagerada	
09 - Humor Deprimido	
10 - Hostilidade	
11 - Desconfiança	
12 - Alucinações	
13 - Retardo psicomotor	
14 - Falta de cooperação	
15. Conteúdo Incomum do Pensamento	
16 - Afeto embotado ou inapropriado	
17 - Agitação psicomotora	
18 - Desorientação e confusão	
TOTAL	

9.3 Anexo D – Escalas de Avaliação Clínica - VAMS**Escala Visual Analógica de Humor****Estado Psíquico Atual**

Instruções: Avalie como você se sente agora em relação aos itens abaixo. Considere cada linha como representando a gama completa de cada dimensão, isto é, as extremidades indicam os máximos de cada condição. Marque claramente cada linha com um traço vertical.

ALERTA	-----	SONOLENTO
CALMO	-----	AGITADO
FORTE	-----	FRACO
CONFUSO	-----	COM IDÉIAS
CLARAS		
ÁGIL	-----	DESAJEITADO
APÁTICO	-----	DINÂMICO
SATISFEITO	-----	INSATISFEITO
PREOCUPADO	-----	TRANQUILO
RACIOCÍNIO	-----	PERSPICAZ
DIFÍCIL		
TENSO	-----	RELAXADO
ATENTO	-----	DISTRAÍDO
INCOPETENTE	-----	COMPETENTE
ALEGRE	-----	TRISTE
HOSTIL	-----	AMISTOSO
INTERESSADO	-----	DESINTERESSADO
RETRAÍDO	-----	SOCIÁVEL

9.4 ANEXO E – Documento de aprovação no comitê de ética

9.5 ANEXO F - Escalas de avaliação clínica: Entrevista Clínica Estruturada para o DSM - IV versão paciente - Structured Clinical Interview for DSM - III - R-SCID (SPITZER ET AL., 1990), traduzida e adaptada para o português (DEL BEN ET AL., 1996).

Nome do

Paciente: _____

Estudo Número: _____ Data da

avaliação: _____

Avaliador:

Fontes de informação (marque todas as fontes que se apliquem):

☐ Paciente

☐ Profissional de saúde

☐ Família / Amigos / Colegas

☐ Prontuário médico

Sumário Diagnóstico da SCID-CV

TRANSTORNOS DO HUMOR

Atual	Durante a vida	Transtorno Bipolar I (D4, pág. 38)
☐	☐	Transtorno Bipolar I, Episódio Mais Recente Hipomaníaco
☐	☐	Transtorno Bipolar I, Episódio Maníaco Único
☐	☐	Transtorno Bipolar I, Episódio Mais Recente Maníaco
☐	☐	Transtorno Bipolar I, Episódio Mais Recente Misto
☐	☐	Transtorno Bipolar I, Episódio Mais Recente Depressivo
		<i>Especificar:</i>
		☐ Leve ☐ Em Remissão Parcial
		☐ Moderado ☐ Em Remissão Completa
		☐ Severo, sem Aspectos ☐ Inespecificado
		Psicóticos
		☐ Severo, com Aspectos
		Psicóticos
☐	☐	Transtorno Bipolar I, Episódio Mais Recente Inespecificado

Outros Transtornos Bipolares

☐ ☐ Transtorno Bipolar II (D9, pág. 40)

Especificar:

☐ Hipomaníaco ☐ Depressivo

☐ ☐ Transtorno Ciclotímico (D12, pág. 41)

☐ ☐ Transtorno Bipolar Sem Outra Especificação (D12, pág. 41)

Transtorno Depressivo Maior (D16, pág. 42)

☐ ☐ Transtorno Depressivo Maior, Episódio Único

☐ ☐ Transtorno Depressivo Maior, Recorrente

Especificar:

☐ Leve ☐ Em Remissão Parcial

☐ Moderado ☐ Em Remissão Completa

☐ Severo, sem Aspectos ☐ Inespecificado

Psicóticos

☐ Severo, com Aspectos

Psicóticos

☐ Transtorno Distímico (A60, pág. 17)

☐ ☐ Transtorno Depressivo Sem Outra Especificação (D19, pág. 43)

Outros Transtorno do Humor

☐ ☐ Transtorno do Humor Devido a Condição Médica Geral (A64, pág. 19)

Indicar Condição Médica Geral:

Especificar:

☐ Episódio Tipo Depressivo ☐ Maníaco

Maior

☐ Outros Sintomas Depressivos ☐ Misto

☐ ☐ Transtorno do Humor Induzido pelo Álcool (A69, pág. 22)

Especificar:

☐ Depressivo ☐ Maníaco ☐ Misto

☐ ☐ Transtorno do Humor Induzido por Outra Substância (A69, pág. 22)

Indicar substância; _____

Especificar:

☐ Depressivo ☐ Maníaco ☐ Misto

ESQUIZOFRENIA E OUTROS TRANSTORNOS PSICÓTICOS

Atual **Durante a vida**

☐	☐	Esquizofrenia (C7, pág. 28)
<i>Especificar:</i>
☐ Tipo Paranóide (C8, pág. 28) ☐ Tipo Indiferenciada (C11, pág. 29)
☐ Tipo Catatônica (C9, pág. 28) ☐ Tipo Residual (C12, pág. 29)
☐ Tipo Desorganizada (C10, pág. 29)
☐	☐	Transtorno Esquizofreniforme (C15, pág. 30)
☐	☐	Transtorno Esquizoafetivo (C20, pág. 31)
☐	☐	Transtorno Delirante (C26, pág. 32)
☐	☐	Transtorno Psicótico Breve (C31, pág. 33)
☐	☐	Transtorno Psicótico Devido a Condição Médica Geral, Com Delírios (C34, pág. 34). Indicar Condição Médica Geral:
☐	☐	Transtorno Psicótico Devido a Condição Médica Geral, Com Alucinações (C34, pág. 34). Indicar Condição Médica Geral:
☐	☐	Transtorno Psicótico Induzido pelo Álcool, Com Delírios (C38, pág. 36)
☐	☐	Transtorno Psicótico Induzido pelo Álcool, Com Alucinações (C38, pág. 36)
☐	☐	Transtorno Psicótico Induzido por Outra Substância, Com Delírios (C38, pág. 36)
Indicar a Substância:_____
☐	☐	Transtorno Psicótico Induzido por Outra Substância, Com Alucinações (C38, pág. 36). Indicar a Substância:_____
☐	☐	Transtorno Psicótico Sem Outra Especificação (C39, pág. 37)

TRANSTORNOS DO USO DE SUBSTÂNCIA

Atual	Durante a vida	Transtornos por Uso de Álcool
☐	☐	Dependência de Álcool (E15, pág. 47)
☐	☐	Abuso de Álcool (E16, pág. 47)
		Transtornos por Uso de Outras Substâncias
☐	☐	Dependência de Anfetamina (E31, pág. 60)
☐	☐	Dependência de Cannabis (E31, pág. 60)
☐	☐	Dependência de Cocaína (E31, pág. 60)
☐	☐	Dependência de Alucinógeno (E31, pág. 60)
☐	☐	Dependência de Inalante (E31, pág. 60)
☐	☐	Dependência de Opióide (E31, pág. 60)

?	?	Dependência de Fenciclidina (E31, pág. 60)
?	?	Dependência de Sedativo, Hipnótico ou Ansiolítico (E31, pág. 60)
?	?	Dependência de Outra Substância ou de Substância Desconhecida (E31, pág. 60)
?	?	Abuso de Anfetamina (E32, pág. 60)
?	?	Abuso de Cannabis (E32, pág. 60)
?	?	Abuso de Cocaína (E32, pág. 60)
?	?	Abuso de Alucinógeno (E32, pág. 60)
?	?	Abuso de Inalante (E32, pág. 60)
?	?	Abuso de Opióide (E32, pág. 60)
?	?	Abuso de Fenciclidina (E32, pág. 60)
?	?	Abuso de Sedativo, Hipnótico ou Ansiolítico (E32, pág. 60)
?	?	Abuso de Outra Substância ou de Substância Desconhecida (E32, pág. 60)

TRANSTORNOS DE ANSIEDADE

Atual **Durante a vida**

?	?	Transtorno de Pânico Com Agorafobia (F23, pág. 58)
?	?	Transtorno de Pânico Sem Agorafobia (F24, pág. 58)
?	?	Transtorno Obsessivo-Compulsivo (F38, pág. 61)
?	?	Transtorno de Estresse Pós-Traumático (F64, pág. 65)
?	?	Transtorno de Ansiedade Sem Outra Especificação (F71, pág. 67)

**Atual Durante a
vida**

☐	☐	Transtorno de Ansiedade Devido a Condição Médica Geral (F86, pág. 73)
Indicar Condição Médica Geral: _____
<i>Especificar:</i>
☐ Com Ansiedade Generalizada
☐ Com Ataques de Pânico
☐ Com Sintomas Obsessivo-Compulsivos
☐	☐	Transtorno de Ansiedade Induzido pelo Álcool (F91, pág. 76)
<i>Especificar:</i>
☐ Com Ansiedade Generalizada
☐ Com Ataques de Pânico
☐ Com Sintomas Obsessivo-Compulsivos
☐ Com Sintomas Fóbicos
☐	☐	Transtorno de Ansiedade Induzido por Outra Substância (F91, pág. 76)
Indicar a Substância: _____
<i>Especificar:</i>
☐ Com Ansiedade Generalizada
☐ Com Ataques de Pânico
☐ Com Sintomas Obsessivo-Compulsivos
☐ Com Sintomas Fóbicos
Outros Transtornos de Ansiedade
☐	☐	Agorafobia Sem História de Transtorno de Pânico (F65, pág. 66)
☐	☐	Fobia Social (F66, pág. 66)
☐	☐	Fobia Específica (F67, pág. 66)
☐	☐	Transtorno de Ansiedade Generalizada (F68, pág. 66)

TRANSTORNOS SOMATOFORMES

**Atual Durante a
vida**

☐	☐	Transtorno de Somatização (F72, pág. 68)
☐	☐	Transtorno Somatoforme Indiferenciado (F72, pág. 68)
☐	☐	Hipocondria (F73, pág. 68)
☐	☐	Transtorno Dismórfico Corporal (F74, pág. 68)

TRANSTORNOS ALIMENTARES

**Atual Durante a
vida**

☐	☐	Anorexia Nervosa (F75, pág. 69)
☐	☐	Bulimia Nervosa (F76, pág. 69)

TRANSTORNOS DE AJUSTAMENTO

**Atual Durante a
vida**

☐	☐	Transtorno de Ajustamento com Humor Deprimido (F82, pág. 71)
☐	☐	Transtorno de Ajustamento com Ansiedade (F82, pág. 71)
☐	☐	Transtorno de Ajustamento com Misto de Ansiedade e Depressão (F82, pág. 71)
☐	☐	Transtorno de Ajustamento com Perturbação da Conduta (F82, pág. 71)
☐	☐	Transtorno de Ajustamento com Perturbação Mista das Emoções e Conduta (F82, pág. 71)
☐	☐	Transtorno de Ajustamento Inespecificado (F82, pág. 71)

OUTROS TRANSTORNOS DO EIXO I DO DSM-IV

Atual **Durante a vida**

☐	☐	Diagnóstico: _____
☐	☐	Diagnóstico: _____
☐	☐	Diagnóstico: _____

EIXO IV DO DSM-IV: LISTA DE PROBLEMAS PSICOSSOCIAIS E AMBIENTAIS

Checar:

☐ Problemas com o grupo de apoio primário — *Especificar:*

☐ Problemas relacionados ao ambiente social — *Especificar:*

☐ Problemas educacionais — *Especificar:*

☐ Problemas ocupacionais — *Especificar:*

☐ Problemas de moradia — *Especificar:*

☐ Problemas econômicos — *Especificar:*

_____.

☐ Problemas com o acesso aos serviços de cuidados à saúde — *Especificar:*

_____.

☐ Problemas relacionados à interação com o sistema legal/criminal — *Especificar:*

_____.

☐ Outros problemas psicossociais e ambientais — *Especificar:*

EIXO V DO DSM-IV: ESCALA DE AVALIAÇÃO GLOBAL DO FUNCIONAMENTO

Considerar o funcionamento psicológico, social e ocupacional em um continuum hipotético de saúde-doença mental. Não incluir prejuízo no funcionamento devido a limitações físicas (ou ambientais).

Código (Obs.: Usar códigos intermediários quando apropriado, por ex., 45, 68, 72)

- 100** Funcionamento superior em uma ampla faixa de atividades, problemas de vida jamais vistos fora de seu controle, é procurado por outros em vista de suas muitas qualidades positivas.
91 Não apresenta sintomas.
- 90** Sintomas ausentes ou mínimos (por ex., leve ansiedade antes de um exame), bom funcionamento em todas as áreas, interessado e envolvido em uma ampla faixa de atividades, efetivo socialmente, em geral satisfeito com a vida, nada além de problemas ou preocupações cotidianas (por ex., uma discussão ocasional com membros da família).
81
- 80** Se sintomas estão presentes, eles são temporários e consistem de reações previsíveis a estressores psicossociais (por ex., dificuldade para concentrar-se após discussão em família); não mais do que leve prejuízo no funcionamento social, ocupacional ou escolar.
71 (por ex., apresenta declínio temporário na escola).
- 70** Alguns sintomas leves (por ex., humor depressivo e insônia leve) OU alguma dificuldade no funcionamento social, ocupacional ou escolar (por ex., faltas injustificadas à escola).
61 ocasionalmente, ou furto dentro de casa), mas geralmente funcionando muito bem; possui alguns relacionamentos interpessoais significativos.
- 60** Sintomas moderados (por ex., afeto embotado e fala circunstancial, ataques de pânico ocasionais) OU dificuldade moderada no funcionamento social, ocupacional ou escolar.
51 (por ex., poucos amigos, conflitos com companheiros ou colegas de trabalho).
- 50** Sintomas sérios (por ex., ideação suicida, rituais obsessivos graves, freqüentes furtos em lojas) OU qualquer prejuízo sério no funcionamento social, ocupacional ou escolar (por ex., nenhum amigo, incapaz de manter um emprego).
41
- 40** Algum prejuízo no teste da realidade ou comunicação (por ex., fala às vezes ilógica, obscura ou irrelevante) OU prejuízo importante em diversas áreas, tais como emprego ou escola, relações familiares, julgamento, pensamento ou humor (por ex., homem deprimido evita amigos, negligencia a família e é incapaz de trabalhar; criança freqüentemente bate em crianças mais jovens, é desafiadora em casa e está indo mal na escola).
31
- 30** Comportamento é consideravelmente influenciado por delírios ou alucinações OU sério prejuízo na comunicação ou julgamento (por ex., ocasionalmente incoerente, age de forma grosseiramente inapropriada, preocupação suicida) OU incapacidade para funcionar na maioria das áreas (por ex., permanece na cama o dia inteiro; sem emprego, casa ou amigos).
21
- 20** Algum perigo de ferir a si mesmo ou a outros (por ex., tentativas de suicídio sem clara expectativa de morte; freqüentemente violento; excitação maníaca) OU ocasionalmente falha ao manter a higiene pessoal mínima (por ex., suja-se de fezes) OU prejuízo grosseiro na comunicação (por ex., amplamente incoerente ou mudo).
11

- 10** Perigo persistente de ferir gravemente a si mesmo ou a outros (por ex., violência
| recorrente) OU inabilidade persistente para manter uma higiene pessoal mínima OU sério
1 ato suicida com clara expectativa de morte.
- 0** Informações inadequadas.

Pontuação na Escala de Avaliação Global do Funcionamento:

Atual: _____

Mais alta no último ano: _____

REVISÃO GERAL

Dados Demográficos

Qual a data do seu nascimento?	<i>Data de Nascimento:</i> ____/____/____	P1
Você é casado? SE NÃO: Já foi casado alguma vez?	<i>Estado Civil:</i> 1 - Casado ou amasiado 2 - Viúvo 3 - Divorciado ou separado 4 - Nunca casou	P2
Você tem filhos? SE SIM: Quantos?		P3
Onde você mora? Com quem você mora?		P4

HISTÓRIA ESCOLAR

Até que ano você estudou? SE NÃO CONSEGUIU TERMINAR UM CURSO QUE ESTAVA MATRICULADO: Porque você parou de estudar?	<i>Educação (último ano cursado)</i>	P5
--	--------------------------------------	-----------

HISTÓRIA OCUPACIONAL

Que tipo de trabalho você faz? Atualmente você está trabalhando? SE SIM: Há quanto tempo você está neste emprego? SE MENOS QUE 6 MESES: Por que você saiu do seu último emprego? Você sempre trabalhou com isso? SE NÃO: Por que não?		P6
---	--	-----------

Em que tipos de serviço você já trabalhou? Como você está se sustentando agora?	
SE NÃO SOUBER: Já houve um período durante o qual você não conseguia trabalhar ou ir para a escola? SE SIM: Quando? Por que isso aconteceu?	

P7

ESTADO DO TRATAMENTO ATUAL

SE DESCONHECIDO: Você estava fazendo algum tipo de tratamento no último mês?	<i>Categoria de Tratamento:</i> (marque apenas um): 1 - Paciente internado 3 - Outro 2 - Paciente ambulatorial 4 - Atualmente sem tratamento	P8
SE PACIENTE INTERNADO: Quando você veio para o hospital? SE PACIENTE AMBULATORIAL: Quando você começou a vir aqui? (ambulatório / consultório / programa)	<i>Data:</i>	P9

QUEIXA PRINCIPAL E DESCRIÇÃO DO PROBLEMA ATUAL

<p>O que você estava sentindo que o levou a vir aqui (desta vez)? (Qual o principal problema que está lhe causando dificuldades?)</p> <p>SE NÃO DER DETALHES SOBRE O PROBLEMA ATUAL: Fale mais a esse respeito. (O que você quer dizer com...?)</p>		P10
---	--	------------

INÍCIO OU EXACERBAÇÃO DA DOENÇA ATUAL

<p>Quando isso começou? (Quando você observou pela primeira vez que havia algo errado?)</p> <p>Quando foi a última vez que você se sentiu</p>		P11
---	--	------------

bem (no seu normal)?	
----------------------	--

NOVOS SINTOMAS OU RECORRÊNCIA

Isso é uma coisa nova ou uma repetição de algo que você já teve antes? (O que fez você procurar ajuda agora?)		P12
--	--	------------

CONTEXTO AMBIENTAL E POSSÍVEIS FATORES PRECIPITANTES
(USE ESSAS INFORMAÇÕES PARA CODIFICAR O EIXO IV)

Alguma coisa aconteceu ou mudou, um pouco antes disso ter começado? (Você acha que isso teve alguma relação com a sua [DOENÇA ATUAL]?) Que outros tipos de problemas você estava tendo quando isto começou?		P13
---	--	------------

CURSO OU EXACERBAÇÃO DA DOENÇA ATUAL

Depois disso ter começado, o que aconteceu em seguida? (Outras coisas começaram a incomodar você?)		P14
Desde que começou, quando você se sentiu pior? SE MAIS DE UM ANO ATRÁS: No último ano, quando você se sentiu pior?		P15

HISTÓRIA DE TRATAMENTO

<p>Quando foi a primeira vez que você procurou tratamento por problemas emocionais ou psiquiátricos? (Para que foi isso? Que tratamento(s) você fez? Que medicações usou?)</p> <p>E quanto a tratamento para uso de drogas ou alcoolismo?</p> <p>(O GRÁFICO DE VIDA NA PÁGINA 13 DA REVISÃO GERAL PODE SER USADO PARA RESUMIR UMA HISTÓRIA COMPLICADA DE PSICOPATOLOGIA E TRATAMENTO)</p>		P16
<p>Você já foi internado em hospital psiquiátrico?</p> <p>SE SIM: Por que foi? (Quantas vezes?)</p> <p>SE DER UMA RESPOSTA INADEQUADA, QUESTIONE GENTILMENTE: Não havia mais alguma coisa? Em geral, as pessoas não vão para hospitais psiquiátricos apenas por que estão [CANSADOS / NERVOSOS / PALAVRAS DO PACIENTE]</p>		P17
<p>Você já foi internado para outro tipo de tratamento médico?</p> <p>SE SIM: Por que foi?</p>		P18

OUTROS PROBLEMAS ATUAIS

Você teve qualquer outro problema no último mês?		P19
Como é o seu humor?		P20
Como tem andado a sua saúde física? (Você tem tido algum problema médico?) (USE ESTA INFORMAÇÃO PARA CODIFICAR O EIXO III)		P21
Você toma alguma medicação ou vitaminas (outras além daquelas que você já me falou?) SE SIM: Quanto e quantas vezes você toma [MEDICAÇÕES]? (Houve alguma mudança na quantidade de medicação que você tem tomado?)		P22
Qual a quantidade de bebida alcoólica você costuma tomar [no último mês]? Você tem usado drogas [no último mês]? (Usou maconha, cocaína ou outras drogas deste tipo?)		P23

FUNCIONAMENTO SOCIAL ATUAL (USE PARA CODIFICAR O EIXO V)

Como você usa o seu tempo livre? Com quem você passa esse tempo livre?		P24
---	--	------------

DIAGNÓSTICOS DA REVISÃO GERAL

DIAGNÓSTICOS PRESENTES MAIS PROVÁVEIS:	P25
DIAGNÓSTICOS QUE PRECISAM SER EXCLUÍDOS:	P26

A. EPISÓDIOS DE HUMOR

Episódio Depressivo Maior		Episódio Maníaco		Episódio Hipomaníaco		Transtorno Distímico	
Início do Episódio:		Início do Episódio:		Início do Episódio:			
Checar se: Atual ☐ Passado ☐		Checar se: Atual ☐ Passado ☐		Checar se: Atual ☐ Passado ☐			
Se passado, Término:		Se passado, Término:		Se passado, Término:			
A1	? - +	A16	? - +	A30	? - +	A45	? - +
A2	? - +	A17	? - +	A31	? - +	A46	? - +
A3	? - +	A18	? - +	A32	? - +	A47	? - +
A4	? - +	A19	? - +	A33	? - +	A48	? - +
A5	? - +	A20	? - +	A34	? - +	A49	? - +
A6	? - +	A21	? - +	A35	? - +	A50	? - +
A7	? - +	A22	? - +	A36	? - +	A51	? - +
A8	? - +	A23	? - +	A37	? - +	A52	? - +
A9	? - +	A24	? - +	A38	? - +	A53	? - +
A10	? - +	A25	? - +	A39	? - +	A54	_____
A11	? - +	A26	? - +	A40	? - +	A55	? - +
A12	? - +	A27	? - +	A41	? - +	A56	? - +
A13	? - +	A28	+	A42	? - +	A57	? - +
A14	+	A29	_____	A43	+	A58	? - +
A15	_____			A44	_____	A59	? - +
						A60	+

Transtorno de Humor devido a uma Condição Médica Geral		Transtorno de Humor Induzido por Substância	
A61	? - +	A65	? - +
A62	? - +	A66	? - +
A63	? - +	A67	? - +
A64	- +	A68	? - +
		A69	- +

B. SINTOMAS PSICÓTICOS E ASSOCIADOS

B1	? - +	Descrever:
B2	? - +	Descrever:
B3	? - +	Descrever:
B4	? - +	Descrever:
B5	? - +	Descrever:
B6	? - +	Descrever:
B7	? - +	Descrever:
B8	? - +	Descrever:
B9	? - +	Descrever:
B10	? - +	Descrever:
B11	? - +	Descrever:
B12	? - +	Descrever:
B13	? - +	Descrever:
B14	? - +	Descrever:

B15**Cronologia dos Sintomas Psicóticos****B15**

Se qualquer delírios ou alucinações, anotar tipo, curso, datas de início e término, e se presente durante o último mês (p.ex., “delírios bizarros de ser controlado por alienígenas, presente intermitentemente, início em 1969, término em Junho de 1993”)

Sintoma	Curso	Início	Término	Presente no último mês

C. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE TRANSTORNOS PSICÓTICOS

C1	-	+
-----------	---	---

Esquizofrenia		Transtorno Esquizofreniforme		Transtorno Esquizoafetivo		Transtorno Delirante			
C2	- +	C13	- +	C16	- +	C21	- +		
C3	- +	C14	- +	C17	- +	C22	- +		
C4	- +	C15	_____	C18	- +	C23	- +		
C5	- +			C19	- +	C24	- +		
C6	- +			C20	_____	C25	- +		
C7	- +					C26	_____		
C8	- +								
C9	- +								
C10	- +								
C11	- +								
C12	- +								

Transtorno Psicótico Breve		Transtorno Psicótico devido a uma Condição Médica Geral		Transtorno Psicótico Induzido por Substância	
C27	- +	C32	? - +	C35	? - +
C28	- +	C33	? - +	C36	? - +
C29	- +	C34	- +	C37	? - +
C30	- +			C38	- +
C31	_____			C39	+

D. TRANSTORNOS DO HUMOR

Transtorno Bipolar I		Transtorno Bipolar II		Outros Transtornos Bipolares		Transtorno Depressivo Maior	
D1	- +	D5	- +	D10	- +	D13	- +
D2	- +	D6	- +	D11	- +	D14	- +
D3	- +	D7	- +	D12	_____	D15	- +
D4	_____	D8	- +			D16	_____
		D9	_____				

Transtorno Depressivo Sem Outra Especificação					
D17	-	+	D18	-	+
				D19	

E. TRANSTORNOS DO USO DO ÁLCOOL E OUTRAS SUBSTÂNCIAS

<table><tr><td>E1</td><td>? - +</td></tr></table>	E1	? - +	Abuso de Álcool		Dependência de Álcool			
	E1	? - +						
	E2	? - +	E7	? - +	E12	? - +		
	E3	? - +	E8	? - +	E13	? - +		
	E4	? - +	E9	? - +	E14	? - +		
	E5	? - +	E10	? - +	E15	+		
E6	? - +	E11	? - +	E16	+			

Distúrbios do Uso de Substâncias Não-Álcool

E17	<p>CIRCLE O NOME DE CADA DROGA JÁ USADA (OU ESCREVA O NOME SE “OUTRA”).</p>	<p>ESCREVA O PERÍODO DE USO MAIS PESADO (IDADE OU DATA, E DURAÇÃO) E DESCREVER PADRÃO DE USO.</p>	E17
	<p><i>Sedativos-Hipnóticos-Ansiolíticos:</i> Valium, Diazepam, Lexotan, Lorax, Frontal, Olcadil, Dormonid, Dalmadorm, Sonebom, Rivotril, barbitúricos, outros: _____</p>		
	<p><i>Cannabis:</i> Maconha, baseado, Marijuana, hachiche, THC, outros: _____</p>		
	<p><i>Estimulantes:</i> anfetaminas, remédios para emagrecimento, outros: _____</p>		
	<p><i>Opióides:</i> heroína, morfina, ópio, codeína (xaropes para tosse), Dolantina, outros: _____</p>		
	<p><i>Cocaína:</i> intranasal, EV, base livre, crack, não especificado, outros: _____</p>		
	<p><i>Alucinógenos/PCP:</i> LSD, mescalina, psilocibina, chá de cogumelo, Extasy, outros: _____</p>		
	<p><i>Outros:</i> Esteróides, cola, tinta, inalantes, óxido nitroso, solventes, outros: _____</p>		

Classe de Droga mais usada ou que causou maiores

problemas: _____

Abuso de Substância Não-Alcool			
E18	? - +	E21	? - +
E19	? - +	E22	? - +
E20	? - +		

Dependência de Substância Não-Álcool			
E23	? - +	E27	? - +
E24	? - +	E28	? - +
E25	? - +	E29	? - +
E26	? - +	E30	? - +

E31	<p>+</p> <p>± Dependência a Anfetamina</p> <p>± Dependência a Cannabis</p> <p>± Dependência a Cocaína</p> <p>± Dependência a Alucinógeno</p> <p>± Dependência a Inalante</p> <p>± Dependência a Opióide</p> <p>± Dependência a Fenciclidina</p> <p>± Dependência a Sedativo, Hipnótico ou Ansiolítico</p> <p>± Dependência a outra substância ou a substância desconhecida</p> <p>Marcar aqui ± se os critérios foram preenchidos no último mês.</p>	E32	<p>+</p> <p>± Abuso de Anfetamina</p> <p>± Abuso de Cannabis</p> <p>± Abuso de Cocaína</p> <p>± Abuso de Alucinógeno</p> <p>± Abuso de Inalante</p> <p>± Abuso de Opióide</p> <p>± Abuso de Fenciclidina</p> <p>± Abuso de Sedativo, Hipnótico ou Ansiolítico</p> <p>± Abuso de outra substância ou de substância desconhecida</p> <p>Marcar aqui ± se os critérios foram preenchidos no último mês.</p>
------------	--	------------	--

F. ANSIEDADE E OUTROS TRANSTORNOS

Transtorno de Pânico							
F1	? - +	F7	? - +	F13	? - +	F19	? - +
F2	? - +	F8	? - +	F14	? - +	F20	? - +
F3	? - +	F9	? - +	F15	? - +	F21	? - +
F4	? - +	F10	? - +	F16	? - +	F22	? - +
F5	? - +	F11	? - +	F17	? - +	F23	+
F6	? - +	F12	? - +	F18	? - +	F24	+

Transtorno Obsessivo-Compulsivo							
F25	? - +	F29	? - +	F33	? - +	F36	? - +
F26	? - +	F30	? - +	F34	? - +	F37	? - +
F27	? - +	F31	? - +	F35	? - +	F38	_____
F28	? - +	F32	? - +				

Transtorno de Estresse Pós-Traumático

F39

F39

Lista de Eventos Traumáticos

Breve descrição:

Data

Idade

Transtorno de Estresse Pós-Traumático							
F40	? - +	F47	? - +	F54	? - +	F61	? - +
F41	? - +	F48	? - +	F55	? - +	F62	? - +
F42	? - +	F49	? - +	F56	? - +	F63	? - +
F43	? - +	F50	? - +	F57	? - +	F64	+
F44	? - +	F51	? - +	F58	? - +		
F45	? - +	F52	? - +	F59	? - +		
F46	? - +	F53	? - +	F60	? - +		

Outros Transtornos de Ansiedade		Transtorno de Ansiedade Sem Outra Especificação		Transtorno Somatoforme Marcar aqui ± se presente no último mês.		Transtornos Alimentares Marcar aqui ± se presente no último mês.	
F65	? - +	F69	? - +	F72	? - +	F75	? - +
F66	? - +	F70	? - +	F73	? - +	F76	? - +
F67	? - +	F71	_____	F74	? - +		
F68	? - +						

Transtornos de Ajustamento		Transtorno de Ansiedade Devido a uma Condição Médica Geral		Transtorno de Ansiedade Induzido por Substância	
F77	? - +	F83	? - +	F87	? - +
F78	? - +	F84	? - +	F88	? - +
F79	? - +	F85	? - +	F89	? - +
F80	? - +	F86	- +	F90	? - +
F81	? - +	Indicar o tipo de sintomas de ansiedade: ± Com ansiedade generalizada ± Com ataques de pânico ± Com sintomas obsessivo-compulsivos Marcar aqui ± se presente no último mês.		F91	- +
F82	_____			Indicar o tipo de sintomas de ansiedade: ± Com ansiedade generalizada ± Com ataques de pânico ± Com sintomas obsessivo-compulsivos Marcar aqui ± se presente no último mês.	