UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE NEUROCIÊNCIAS E CIÊNCIAS DO COMPORTAMENTO

MARA ROCHA CRISÓSTOMO GUIMARÃES

**Efeitos da adição de óxido nitroso ao tratamento farmacológico no transtorno
depressivo maior: ensaio clínico randomizado e duplo-cego**

Ribeirão Preto
2019

MARA ROCHA CRISÓSTOMO GUIMARÃES

**Efeitos da adição de óxido nitroso ao tratamento farmacológico no transtorno
depressivo maior: ensaio clínico randomizado e duplo-cego**

**Versão Corrigida. A versão original encontra-se disponível tanto na Biblioteca da
Unidade que aloja o Programa, quanto na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da
USP (BDTD)**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Mental da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Saúde Mental

Orientador: Prof. Dr. João Paulo Machado de Sousa

Ribeirão Preto

2019

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

Guimarães, Mara Rocha Crisóstomo

Efeitos da adição de óxido nítrico ao tratamento farmacológico no transtorno depressivo maior: ensaio clínico randomizado e duplo-cego. Ribeirão Preto, 2019. 78f.

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Saúde Mental.

Orientador: Machado de Sousa, João Paulo.

1. Óxido nítrico. 2. Transtorno depressivo. 3. Sistema glutamatérgico. 4. Receptor NMDA.

Nome: Guimarães, Mara Rocha Crisóstomo

Título: Efeitos da adição de óxido nítrico ao tratamento farmacológico no transtorno depressivo maior: ensaio clínico randomizado e duplo-cego.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Mental da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Aprovado em: 12 / 06 / 2019

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. João Paulo Machado de Sousa

Julgamento: _____

Instituição: Universidade de São Paulo

Assinatura: _____

Prof. Dr. Marcos Hortes Nisihara Chagas

Julgamento: _____

Instituição: Universidade de São Paulo

Assinatura: _____

Prof. Dr. João Abrão

Julgamento: _____

Instituição: Universidade de São Paulo

Assinatura: _____

Prof. Dr. Fábio Gomes de Matos e Souza

Julgamento: _____

Instituição: Universidade Federal do Ceará

Assinatura: _____

Aos meus amados pais, João e Sílvia,
e ao meu amado companheiro Tiago.

AGRADECIMENTOS

Ao meu amado marido Tiago pela companhia preenchedora nestes oito anos no estado de São Paulo, por me apresentar à maravilhosa e inesquecível cidade de Ribeirão Peto, pelo incentivo a cursar a Pós-Graduação e por todo o apoio e a compreensão.

Ao meu orientador Prof. Dr. João Paulo Machado de Sousa pelos ensinamentos, pelo acolhimento, pela incrível compreensão e pelo bom humor sempre presente.

Ao Prof. Dr. João Abrão pelos ensinamentos e pelo suporte em toda a administração do óxido nitroso e por estar sempre pronto a auxiliar no que preciso fosse.

Ao Prof. Dr. Jaime Hallak pelo acolhimento na Universidade de São Paulo de Ribeirão Preto e pela oportunidade de realizar a Pós-Graduação neste ambiente científico.

À técnica do Laboratório de Psicofarmacologia Sandra Bernardo pela fundamental ajuda para a conclusão desta pesquisa, por colaborar com o cegamento e pela companhia tão agradável nesta caminhada.

À secretária do Laboratório Solange Cisneiros por todo o pronto auxílio na organização e na logística das sessões da pesquisa.

Aos amigos da Pós-Graduação Juliana Mayumi e Roberto Mascarenhas pela amizade e pelo apoio para a realização desta pesquisa. Às minhas queridas amigas Elen e Cristiana pela amizade durante a Residência em Psiquiatria e pelo apoio para concluir a Pós-Graduação.

Aos voluntários da pesquisa pela dedicada participação no desenvolvimento da Ciência.

À admirável e inesquecível psicanalista Denise Lopes Rosado Antônio por me auxiliar a atravessar esta caminhada.

Ao meu núcleo familiar que tanto amo: meus carinhosos pais, João e Sílvia Crisóstomo, que sempre me incentivaram à dedicação aos estudos; e meus irmãos Marússia, Marília e Márcio pela união, por todo o carinho e todo o apoio. Morar distante durante estes anos clareou cada vez mais a importância de vocês em minha vida.

À nova extensão da minha família, meus sogros Neuci e Eli Guimarães pelo apoio, pelo carinho e pelas orações; meus cunhados Davi, Tarcísio, Jonnathann e Manoela pela amizade e pelo apoio; meus sobrinhos Enzo, Ísis e Marina por alegrarem minha vida.

Aos apoios do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia - Translacional em Medicina (INCT-CNPq).

RESUMO

GUIMARÃES MRC. Efeitos da adição de óxido nitroso ao tratamento farmacológico no transtorno depressivo maior: ensaio clínico randomizado e duplo-cego (dissertação). São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, 2019.

Introdução: o transtorno depressivo maior (TDM) tem grande impacto global e prevalência anual de 4,7%. A taxa de remissão com os antidepressivos baseados na modulação monoaminérgica é baixa, tornando necessária a busca por novos alvos farmacológicos. Além da eficácia da ação antidepressiva do antagonista do receptor de glutamato N-metil-D-aspartato (NMDAR), ketamina, existem crescentes evidências pré-clínicas e clínicas relacionando o TDM a uma desregulação do sistema glutamatérgico. O óxido nitroso (N₂O) é um anestésico inalatório antagonista do NMDAR de fácil administração ambulatorial.

Objetivo: avaliar o efeito da associação de N₂O ao tratamento antidepressivo em pacientes com TDM. **Métodos:** conduzimos um ensaio duplo-cego, controlado por placebo, randomizado e paralelo de junho de 2016 a junho de 2018 no Laboratório de Psicofarmacologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP). Os sujeitos foram recrutados nos ambulatórios do HCFMRP-USP, referenciados por profissionais de clínicas privadas ou buscaram espontaneamente a equipe do estudo através de telefone/*e-mail* divulgados. Foram incluídos 23 sujeitos com TDM, de 18 a 65 anos, em tratamento com antidepressivo sem ajuste de dose por pelo menos quatro semanas, com pontuação > 17 na Escala para Avaliação de Depressão de Hamilton de 17 itens (HAM-D₁₇). Os critérios de exclusão foram presença de transtorno bipolar, transtornos psicóticos, transtorno do uso de substâncias, hipomania/mania induzida por antidepressivo, sintomas psicóticos, ideação suicida grave, condições clínicas relevantes, gravidez, amamentação, contraindicação ao uso de N₂O e dificuldade de respirar pelo nariz. Os sujeitos foram randomizados para receber N₂O 50% ou placebo (oxigênio 100%) durante 60 minutos duas vezes por semana, quatro semanas seguidas. Em cada sessão, antes e após a inalação do gás, foram aplicadas a HAM-D₁₇, o Inventário de Depressão de Beck II (BDI-II), a Escala de Avaliação do Risco de Suicídio de Columbia (C-SSRS) e a Escala de Avaliação de Mania de Young (YMRS). A principal medida de desfecho foi a mudança na pontuação da HAM-D₁₇ ao final do estudo. **Resultados:** doze sujeitos receberam N₂O (37,17 ± 13,59 anos; sexo feminino: 83%) e onze receberam placebo (37,18 ± 12,77 anos; sexo feminino: 82%). Dois sujeitos, ambos do grupo placebo, não concluíram o estudo. Os sintomas depressivos melhoraram significativamente no grupo N₂O em comparação ao placebo (de 22,58 ± 3,82 para 5,92 ± 4,08 e de 22,44 ± 3,54 para 12,89 ± 5,39 na HAM-D₁₇). Quase 92% dos sujeitos no grupo N₂O preencheram critérios de resposta terapêutica (redução na HAM-D₁₇ ≥ 50%) e 75% atingiram remissão (HAM-D₁₇ < 7), contra 44,4% e 11,1% no grupo placebo. A administração de N₂O foi brevemente interrompida em quatro sujeitos e encerrada antecipadamente em três sujeitos devido principalmente a náuseas, vômitos e cefaleia. Estes eventos melhoraram logo após a suspensão da inalação e não ocorreram eventos adversos graves. **Conclusão:** os dados sugerem que o N₂O 50% possui efeitos antidepressivos quando associado ao tratamento antidepressivo atual. As possibilidades terapêuticas do N₂O devem ser investigadas em ensaios com amostras maiores e avaliação de seguimento prolongado.

Palavras-chave: Óxido nitroso. Transtorno depressivo. Sistema glutamatérgico. Receptor NMDA.

ABSTRACT

GUIMARÃES MRC. Effects of nitrous oxide augmentation of the pharmacological treatment of major depressive disorder: a double blind, randomized clinical trial (dissertation). São Paulo: University of São Paulo, Ribeirão Preto Medical School, 2019.

Introduction: major depressive disorder (MDD) is one of the leading causes of disability worldwide, with a 12-month prevalence of 4.7%. Remission rates with current antidepressants based on monoaminergic modulation are small, which has triggered the search for new pharmacological targets. In addition to the antidepressant action of ketamine, an N-methyl-D-aspartate glutamate receptor (NMDAR) antagonist, increasing preclinical and clinical evidence implicate the glutamatergic system in MDD. Nitrous oxide (N₂O) is an inhalational anesthetic that antagonizes the NMDAR and is easy to administer on an outpatient basis. **Objective:** to evaluate the effects of N₂O augmentation of antidepressant treatment in MDD patients. **Methods:** a double-blind, placebo-controlled, randomized, parallel trial was conducted from June 2016 to June 2018 at the Psychopharmacology Laboratory of the Ribeirão Preto Medical School University Hospital of the University of São Paulo (HCFMRP-USP). Subjects were recruited at the outpatient clinics of the university hospital, referenced by private professionals or spontaneously sought the research team through the announced telephone/e-mail address. Twenty-three subjects with MDD aged between 18 and 65 years, on antidepressant treatment without dose adjustments for at least four weeks and who scored > 17 on the 17-item Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D₁₇) were included. The exclusion criteria were: bipolar disorder, psychotic disorders, substance use disorder, hypomania/mania induced by antidepressants, psychotic symptoms, severe suicidal ideation, relevant clinical conditions, pregnancy, breastfeeding, contraindication to the use of N₂O and difficulties in nasal breathing. Subjects were randomized to receive either 50% N₂O or placebo (100% oxygen) for 60 minutes twice a week over four weeks in a row. HAM-D₁₇, Beck Depression Inventory-II (BDI-II), Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) and Young Mania Rating Scale (YMRS) were applied before and after gas inhalation in each session. The primary outcome was changes in HAM-D₁₇ scores from baseline to the end of the trial. **Results:** 12 subjects received N₂O (37.17 ± 13.59 years; 83% female) and 11 received placebo (37.18 ± 12.77 years; 82% female). Two subjects, both from the placebo group, did not complete the study. Depressive symptoms improved significantly in the N₂O group compared to placebo (N₂O: from 22.58 ± 3.83 to 5.92 ± 4.08; placebo: from 22.44 ± 3.54 to 12.89 ± 5.39). Almost 92% of subjects in the N₂O group fulfilled response criteria (reduction ≥ 50% in the HAM-D) and 75% achieved remission (HAM-D < 7), compared to 44.4% and 11.1% in the placebo group. N₂O was briefly discontinued in four subjects and suspended in three subjects mostly due to nausea, vomiting, and headache. All events improved shortly after cessation of N₂O inhalation and no serious adverse events occurred. **Conclusion:** augmentation of the pharmacological treatment of MDD with 50% N₂O may have antidepressant properties. These results should be replicated in trials with larger samples and longer follow-up periods.

Keywords: Nitrous oxide. Depressive Disorder. Glutamatergic System. NMDA receptor.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Mudanças nas médias das pontuações da HAM-D ₁₇ pré-inalação e pós-inalação ao longo das sessões da pesquisa.....	34
Gráfico 2 -	Avaliação de sintomas de mania pré-inalação e pós-inalação em cada sessão	38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Características demográficas e clínicas dos sujeitos na linha de base	33
Tabela 2 -	Mudanças na gravidade dos sintomas depressivos medidos através da HAM-D ₁₇ em cada sessão	35
Tabela 3 -	Mudanças na gravidade da ideação suicida na C-SSRS pré-inalação e pós-inalação ao longo das sessões	36
Tabela 4 -	Mudanças nas categorias avaliadas nas diferentes subescalas da C-SSRS ao final da oitava sessão (conforme modelo do <i>Columbia–Suicide Severity Rating Scale Scoring and Data Analysis Guide</i>)	37
Tabela 5 -	Ocorrência de efeitos adversos durante o estudo em números absolutos	39

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AMPAR	Receptor alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol
BDI-II	<i>Beck Depression Inventory II</i> (Inventário de Depressão de Beck II)
C-SSRS	<i>Columbia-Suicide Severity Rating Scale</i> (Escala de Avaliação do Risco de Suicídio de Columbia)
DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
GABA	Ácido gama-aminobutírico
HAM-D ₁₇	Escala para Avaliação de Depressão de Hamilton, versão de 17 itens
HCFMRP-USP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
IMAO	Inibidor da monoaminoxidase
ISRS	Inibidor seletivo da recaptação da serotonina
N ₂ O	Óxido nitroso
NMDAR	Receptor N-metil-D-aspartato
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TDM	Transtorno depressivo maior
USP-RP	Universidade de São Paulo de Ribeirão Preto
YMRS	<i>Young Mania Rating Scale</i> (Escala de Avaliação de Mania de Young)

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	14
1.1.	EVOLUÇÃO DO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DO TRANSTORNO DEPRESSIVO	15
1.2.	TEORIA DA NEUROPLASTICIDADE NO TRANSTORNO DEPRESSIVO	16
1.3.	SISTEMA GLUTAMATÉRGICO NA NEUROPLASTICIDADE E NO TRANSTORNO DEPRESSIVO	17
1.4.	ÓXIDO NITROSO	19
2.	OBJETIVOS	23
2.1.	OBJETIVO GERAL	23
2.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	23
3.	MÉTODOS	24
3.1.	SUJEITOS	24
3.2.	INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO	24
3.2.1.	Escala para Avaliação de Depressão de Hamilton (<i>Hamilton Depression Rating Scale – HAM-D</i>)	25
3.2.2.	Inventário de Depressão de Beck II (<i>Beck Depression Inventory II – BDI-II</i>)	25
3.2.3.	Escala de Avaliação do Risco de Suicídio de Columbia (<i>Columbia - Suicide Severity Rating Scale – C-SSRS</i>)	25
3.2.4.	Escala de Avaliação de Mania de Young (<i>Young Mania Rating Scale – YMRS</i>) ..	26
3.3.	DROGAS	26
3.4.	PROCEDIMENTO	27
3.5.	ANÁLISE ESTATÍSTICA	30
4.	RESULTADOS	32
4.1.	CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS	33
4.2.	HAM-D ₁₇	33
4.3.	BDI-II	35
4.4.	C-SSRS	36
4.5.	YMRS	37
4.6.	EFEITOS ADVERSOS	38
5.	DISCUSSÃO	40

6.	CONCLUSÕES	46
	REFERÊNCIAS	47
	APÊNDICES	
	APÊNDICE A – Pré-triagem para Estudo “Efeitos da adição de óxido nitroso ao tratamento com inibidores seletivos de recaptação de serotonina no transtorno depressivo maior”	55
	APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	57
	ANEXOS	
	ANEXO A – Escala para Avaliação de Depressão de Hamilton	61
	ANEXO B – Inventário de Depressão de Beck II	67
	ANEXO C – Escala de Avaliação do Risco de Suicídio de Columbia	69
	ANEXO D – Escala de Avaliação de Mania de Young	73

1. INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo maior (TDM) é a quinta causa de incapacidade no mundo, sendo responsável por 4,2% dos anos de vida perdidos por incapacidade, isto é, anos vividos sem saúde completa (*Global Burden of Disease 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators*, 2017). O transtorno depressivo cursa com alteração no humor, envolvendo tristeza ou perda da capacidade de sentir prazer, além de alterações neurovegetativas, cognitivas e psicomotoras, causando sofrimento pessoal e prejuízo na interação social e no âmbito acadêmico ou profissional (Fava; Kendler, 2000).

O TDM é uma condição médica frequente, apresentando em investigação feita em 24 países pela Organização Mundial de Saúde Mental uma prevalência anual média de 4,7%, variando de 1,1% na Nigéria a 10,1% no Brasil. A prevalência média ao longo da vida nos 24 países foi de 11,2 %, e, no Brasil, de 18% (Kessler et al., 2015). É um transtorno que acomete todas as faixa etárias, com pico na terceira década de vida, e é cerca de duas vezes mais frequente no sexo feminino (Kessler et al., 2015). Mais da metade dos pacientes apresenta curso recorrente ou crônico (sintomas com duração maior que dois anos seguidos) (Lam et al., 2016).

O impacto socioeconômico do transtorno depressivo é elevado, envolvendo custos diretos com cuidados médicos e custos indiretos relacionados a suicídios e a prejuízos ocupacionais. No Brasil, Lepine et al., (2012) estimaram em US\$ 4.092,55 o gasto direto anual por paciente em um hospital terciário. Nos Estados Unidos, o custo total relacionado ao transtorno depressivo foi estimado em US\$ 210,5 bilhões em 2010 (Greenberg et al., 2015). Além do alto impacto socioeconômico, o transtorno depressivo está relacionado a aumento da mortalidade e da morbidade, tanto devido à associação com outras condições médicas crônicas, como diabetes e doenças coronarianas, quanto ao aumento da taxa de suicídio (Kessler, 2012). O risco de tentativas de suicídio ao longo da vida é quase quatro vezes maior em indivíduos com episódio depressivo, sendo atribuível à depressão maior 28% do risco de tentativa de suicídio ao longo da vida na população (Bernal et al., 2007).

O TDM, também denominado depressão unipolar, é diagnosticado quando existe um ou mais episódio depressivo maior na ausência de episódios de mania ou de hipomania (*American Psychiatry Association*, 2013). Para o diagnóstico de episódio depressivo maior segundo os critérios da edição atual do Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais da Associação Americana de Psiquiatria (DSM-5), é necessária a presença de cinco

dos seguintes critérios por um período mínimo de duas semanas: humor deprimido; anedonia; perda ou ganho de peso considerável (5% do peso); agitação ou retardo psicomotor; insônia ou hipersonia; fadiga ou diminuição da energia; baixa autoestima ou culpa inapropriada; dificuldade de concentração ou de tomada de decisões e pensamentos de morte, ideação ou tentativas de suicídio. Obrigatoriamente, ao menos um dos dois primeiros critérios citados deve estar presente. Os sintomas devem causar sofrimento significativo e/ou prejuízo social, ocupacional ou de outras áreas de funcionamento e não podem ser diretamente causados por uma condição médica geral ou por uso de substância (*American Psychiatric Association*, 2013).

1.1. EVOLUÇÃO DO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DO TRANSTORNO DEPRESSIVO

O tratamento do TDM tem como objetivo a remissão completa dos sintomas depressivos e o retorno ao funcionamento e à qualidade de vida. Uma das principais definições de remissão é a pontuação dentro da faixa de normalidade em uma escala padronizada de avaliação de sintomas depressivos, comumente sendo utilizada a Escala para Avaliação de Depressão de Hamilton (HAM-D), cuja pontuação normal é menor ou igual a 7. A resposta terapêutica é definida como redução de 50% ou mais na pontuação da escala e não significa, necessariamente, remissão (Lam et al., 2016).

Desde a descoberta dos antidepressivos na década de 50, o tratamento farmacológico tem sido a principal forma de abordagem do TDM (Ebmeier; Donaghey; Steele, 2006). Os primeiros fármacos com ação antidepressiva foram a iproniazida e a imipramina, pertencentes respectivamente à classe dos inibidores da monoaminoxidase (IMAO) e dos tricíclicos. Ambos têm o efeito primário de elevar os níveis sinápticos de monoaminas (serotonina, noradrenalina e, no caso dos IMAO, também a dopamina) (Nestler et al., 2002). Estes antidepressivos, conhecidos como de primeira geração, têm baixa seletividade e tolerabilidade. Os tricíclicos são potencialmente arritmogênicos por bloquearem os canais de sódio, interferindo na condução elétrica cardíaca, e causam efeitos antimuscarínicos (retenção urinária e constipação intestinal), anti-histamínicos (aumento de apetite e sedação) e anti- α_2 adrenérgicos (hipotensão ortostática). Os IMAO apresentam risco de crises hipertensivas desencadeadas pela interação com a ingestão de alimentos contendo tiramina (Bolland; Keller, 2006). Os antidepressivos mais recentes foram desenvolvidos visando maior

seletividade, com consequentes redução dos efeitos adversos e maior segurança (Nestler et al., 2002). Dentre estes, estão os inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS), que atualmente são os de primeira escolha para o tratamento do TDM (Kennedy et al., 2016). Porém, apesar de mais seguros e mais bem tolerados, efeitos adversos ainda são comuns, tais como disfunção sexual e distúrbios gastrointestinais (*American Psychiatry Association*, 2010).

Com base no mecanismo de ação dos antidepressivos de primeira geração, surgiu a principal explicação da fisiopatologia dos sintomas depressivos: a hipótese monoaminérgica. Esta postula que os sintomas são decorrentes de uma disfunção dos sistemas neurotransmissores monoaminérgicos, principalmente do serotoninérgico (Belmaker; Agam, 2008). Esta hipótese foi reforçada por estudos em humanos mostrando que a indução da depleção de monoaminas revertia rapidamente a melhora obtida com o uso do antidepressivo (Delgado, 2004). A hipótese monoaminérgica predominou durante décadas, pautando o desenvolvimento dos novos antidepressivos. No entanto, os tratamentos farmacológicos típicos com alvo na modulação de monoaminas ainda têm baixa efetividade. Embora cerca de 80% dos pacientes em uso de antidepressivos apresentem alguma resposta (Nestler et al., 2002), apenas 25 a 40% apresentam remissão completa (Cuffel et al., 2003). Além disso, apesar de o aumento dos níveis sinápticos de monoaminas diante do uso de antidepressivos ser quase imediato, existe uma demora de dias a semanas para o início da ação terapêutica, o que prolonga o sofrimento e o prejuízo dos sintomas para o paciente. A observação desta demora para o início da melhora clínica levou à realização de pesquisas sobre os processos neurobiológicos subjacentes à este processo em busca de um novo alvo terapêutico (Delgado, 2004).

Ao longo dos anos, a hipótese monoaminérgica foi sendo ampliada, envolvendo circuitos neurais regionais, como o circuito límbico, e, também, vias de sinalização intracelulares relacionadas à forma e ao funcionamento das sinapses (plasticidade sináptica) e à consequente plasticidade estrutural dos neurônios (Guimarães, 2012; Marsden, 2013). Mesmo assim, as limitações da farmacoterapia no transtorno depressivo têm levado ao questionamento do papel central das monoaminas como tratamento e como explicação para a fisiopatologia do transtorno (Niciu et al., 2014).

1.2. TEORIA DA NEUROPLASTICIDADE NO TRANSTORNO DEPRESSIVO

As alterações de plasticidade sináptica são bastantes dinâmicas e se correlacionam ao aprendizado e à memória. O estabelecimento destas alterações nas sinapses neurais envolve complexos mecanismos nos neurônios pré-sinápticos e nos pós-sinápticos, necessitando do movimento até a membrana sináptica de receptores que estão disponíveis no meio intracelular e da síntese de novos receptores e de outras proteínas sinápticas através da tradução de ácido ribonucleico (RNA). As principais formas estudadas de plasticidade sináptica são a depressão de longa duração (LTD), que promove mudanças negativas na sinapse, como retração e vulnerabilidade; e a potenciação de longa duração (LTP), que promove mudanças positivas, como crescimento e resiliência. Ambas as formas acontecem em sinapses excitatórias e inibitórias em todo o cérebro (Marsden, 2013). Teorias recentes sugerem que a exposição ao estresse crônico produz suscetibilidade ao transtorno depressivo através de alterações na quantidade e na função das sinapses, as quais são revertidas pelo uso crônico dos antidepressivos moduladores monoaminérgicos (Dwyer; Duman, 2013).

No nível molecular, a quantidade de fator de crescimento derivado do cérebro (BDNF), um dos principais fatores neurotróficos envolvidos na plasticidade neural, encontra-se reduzido em ratos submetidos a estresse crônico assim como em estudos post-mortem realizados em cérebro de indivíduos com transtorno depressivo. Da mesma forma, vias de sinalização de produção de BDNF também estão reduzidas (Harmer; Duman; Cowen, 2017). Além das alterações relacionadas ao BDNF, outras mudanças em vias de sinalização intracelulares têm sido relacionadas às alterações de plasticidade sináptica no córtex pré-frontal e no hipocampo relacionadas ao transtorno depressivo (Sanacora et al, 2008), regiões anatômicas que se mostram reduzidas em estudos de neuroimagem em indivíduos com esta condição. Entre as alterações estudadas, podemos citar o aumento da expressão de óxido nítrico-sintase neuronal (nNOS); a redução da expressão e da atividade de proteína quinase A (PKA); a redução da atividade Ras-quinase extracelular regulada por sinal (ERK); a redução da atividade fosfoinositídeo 3-quinase (PI3K) – proteína quinase B (Akt); o aumento da sinalização glicogênio sintase quinase-3 (GSK-3); a redução da sinalização da via alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR) (Sanacora et al., 2008; Marsden, 2013).

1.3. SISTEMA GLUTAMATÉRGICO NA NEUROPLASTICIDADE E NO TRANSTORNO DEPRESSIVO

O sistema glutamatérgico é essencial para a plasticidade neuronal e para mecanismos de formação de sinapses (sinaptogênese) e de toxicidade neuronal causada por excitação neuronal excessiva (excitotoxicidade), sendo o glutamato o principal neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central (Niciu et al., 2013). Em estudos sobre transmissão sináptica excitatória, Collingridge, Kehl e McLennan (1983) demonstraram que a ativação do subtipo de receptor de glutamato N-metil-D-aspartato (NMDAR) era necessária para um aumento prolongado da LTP em regiões do hipocampo de ratos. Com base neste estudo e no dado de que modelos animais de depressão eram relacionadas a um prejuízo de LTP no hipocampo, Trullas e Skolnick (1990) demonstraram que fármacos antagonistas dos NMDAR revertiam a inibição comportamental induzida por modelos animais de depressão. Os autores levantaram, então, a hipótese de que vias reguladas pelo NMDAR estariam envolvidas na fisiopatologia da depressão. A partir de estudos pré-clínicos que se seguiram a este estudo pioneiro, Berman et al. (2000) demonstraram que a infusão intravenosa de 0,5mg/kg de ketamina, um anestésico antagonista do NMDAR, possui ação antidepressiva robusta e de início rápido

Os receptores de glutamato são divididos em duas classes: os ionotrópicos, que abrangem NMDAR, alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol (AMPA) e kainato; e os metabotrópicos (mGluRs), receptores ligados à proteína G que modulam vias de tradução de sinalização intracelulares de segundos mensageiros, subdivididos em três grupos (Niciu et al., 2013). Funcionalmente, os NMDAR atuam como detectores da ocorrência simultânea de despolarização da membrana pós-sináptica decorrente de impulso elétrico e de liberação de glutamato pelo neurônio pré-sináptico; os AMPAR, por sua vez, medeiam a transmissão rápida de impulsos nas sinapses excitatórias; e os receptores kainato também participam da transmissão de impulsos e da plasticidade sináptica. Por outro lado, os mGluRs modulam a sinalização excitatória (Ozawa; Kamiya; Tsuzuki, 1998).

Os NMDAR estão presentes nas membranas pré-sináptica e pós-sináptica, e também na glia. Sua ativação pode levar tanto à LTD quanto à LTP. Por exemplo, o influxo de cálcio promovido pelos NMDAR pós-sinápticos, ativa vias de tradução de sinalização intracelular que promovem síntese de fatores de crescimento, como o BDNF e as proteínas Wnt (Niciu et al. 2013). Estes fatores aumentam a expressão de receptores de superfície de membrana, principalmente dos AMPAR, envolvidos na LTP. Já os NMDAR presentes na glia medeiam LTD e restringem LTP. As mudanças que ocorrem na plasticidade sináptica são

posteriormente coordenadas com a plasticidade estrutural do neurônio, como o crescimento ou a retração de espinhas dendríticas (Marsden, 2013).

Ensaio clínico com amostras maiores sobre os efeitos antidepressivos da infusão de ketamina têm sido realizados e, também, ensaios com outros moduladores dos receptores glutamatérgicos, como memantina, D-cicloserina, atomoxetina, N-acetilcisteína, riluzol, sarcosina, lanicemina, entre outros. Uma revisão da Cochrane sobre os efeitos antidepressivos destes agentes incluiu 25 ensaios clínicos randomizados, dos quais nove usaram ketamina. Os resultados mostraram evidência da eficácia na ação antidepressiva da ketamina em 24 horas, 72 horas e em uma semana. Apenas um dos estudos incluídos fez avaliação após duas semanas e mostrou que o efeito antidepressivo não se manteve. Nenhum dos outros moduladores glutamatérgicos teve evidência de efeito antidepressivo, exceto a sarcosina, que teve eficácia maior que a do citalopram em quatro semanas (Caddy et al., 2015).

Estudos pré-clínicos têm focado em elucidar a possibilidade de outros mecanismos subjacentes aos efeitos antidepressivos da ketamina além de sua ação sobre o NMDAR. Possíveis mecanismos apontados são a ativação da via mTOR (Dwyer; Duman, 2013), a inibição da GSK-3, a inibição do fator de alongamento eucariótico 2 (eEF2) (Niciu et al., 2014) e a ativação dos AMPAR. Estas ações convergem para a síntese de proteínas de densidade sináptica, que são necessárias para a plasticidade dendrítica e somática (Dwyer; Duman, 2013).

Na literatura atual, existem evidências tanto clínicas quanto pré-clínicas relacionando o TDM à uma disfunção do sistema glutamatérgico e de seus efeitos sobre a neuroplasticidade sináptica (Pilc; Wierońska; Skolnick, 2013). A partir das crescentes evidências do papel do sistema glutamatérgico na etiologia do transtorno depressivo, pesquisadores ampliaram a investigação de fármacos com ação neste sistema neurotransmissor em busca de um tratamento mais eficaz para essa enfermidade.

1.4. ÓXIDO NITROSO (N₂O)

Assim como a ketamina, o anestésico inalatório N₂O também atua como antagonista do NMDAR. O N₂O é um gás incolor, com odor levemente adocicado, que possui propriedades anestésicas, analgésicas e ansiolíticas. Em 1800, Humphry Davy relatou os efeitos subjetivos de bem-estar causados pelo N₂O e também seu efeito analgésico. Até 1840, o N₂O foi utilizado de forma recreativa, quando Horace Wells deu início ao seu uso como

anestésico. Apenas nos últimos 30 anos estudos passaram a elucidar seus mecanismos de ação e, atualmente, sabe-se que o N₂O possui um amplo espectro de alvos, modulando múltiplos sistemas; como opióides, GABA, serotonina e glutamato (Stoeling; Hillier, 2006).

A propriedade analgésica potente do N₂O ocorre através do estímulo à liberação de peptídeos opióides endógenos no mesencéfalo, com subsequente ativação de vias inibitórias descendentes gabaérgicas e noradrenérgicas que modulam a nocicepção (Fujinaga; Maze, 2002). Além disso, o N₂O exerce também efeito agonista direto e parcial sobre os receptores opióides mu, kappa e delta. Como mecanismo subjacente à propriedade ansiolítica, o N₂O ativa os receptores GABA_A no local de ligação dos benzodiazepínicos, mimetizando efeitos ansiolíticos destes fármacos (Emmanouil; Quock, 2007). Além da ativação dos receptores GABA_A, efeitos sobre o sistema neurotransmissor serotoninérgico também podem contribuir para a propriedade ansiolítica do N₂O. O N₂O aumenta a atividade serotoninérgica no hipotálamo e reduz no córtex cerebral, conforme demonstrado em estudo realizado em ratos. Os autores sugerem que a redução da atividade serotoninérgica no córtex cerebral seja decorrente de efeito inibitório causado pelo N₂O sobre os autorreceptores de serotonina 5-HT_{1A} pré-sinápticos, os quais medeiam a liberação de serotonina (Emmanouil et al., 2006).

Quanto à propriedade anestésica, o principal mecanismo de ação é a inibição da neurotransmissão excitatória glutamatérgica através do antagonismo não-competitivo do NMDAR (Emmanouil; Quock, 2007). Este mecanismo foi inicialmente demonstrado em estudo das ações do N₂O em neurônios do hipocampo de ratos, no qual o N₂O mimetizou efeitos característicos de fármacos antagonistas dos NMDAR como a fenciclidina e o MK-801; o N₂O inibiu a corrente iônica dos NMDAR com correlação dose-resposta diante das concentrações de 20%, 40% e 80%, e inibiu também a neurodegeneração excitotóxica mediada por estes receptores (Jevtović-Todorović et al., 1998). Em seguida, um outro estudo demonstrou a ação do N₂O como antagonista do NMDAR em receptores pós-sinápticos em células do hipocampo (Mennerick et al., 1998). De forma consistente com estes estudos, a exposição crônica ao N₂O causou *upregulation* dos NMDAR no córtex cerebral de ratos (Sommer; Romano; Jevtovic-Todorovic, 2005). Posteriormente, Ranft et al. (2007) demonstraram a ação antagonista do N₂O sobre os NMDAR pré-sinápticos e pós-sinápticos na região basolateral da amígdala, e, conseqüentemente a atenuação proeminente da neurotransmissão excitatória causada por estes receptores.

Devido às características farmacocinéticas do N₂O, seus efeitos se iniciam rapidamente, entre 3 e 5 minutos após o início da administração, e têm curta duração,

tornando possível reverter em pouco tempo uma condição de hipersedação. Estas características permitem um uso ambulatorial seguro em concentrações de até 70% (Clark; Brunik, 2015). O N₂O possui elevada pressão parcial, permitindo um rápido equilíbrio da concentração alvéolo-capilar do gás, e baixa solubilidade sanguínea e tissular, facilitando o alcance do sistema nervoso central. 99% do N₂O é eliminado pelo pulmão, uma vez que ele não é metabolizado pelo fígado e é pouco absorvido pelo organismo, propriedades que determinam uma rápida depuração (Becker; Rosenberg, 2008; Stoeling; Hillier, 2006),

O N₂O é um anestésico seguro e livre de reações adversas graves quando utilizado dentro das concentrações terapêuticas recomendadas (Hennequin et al., 2012; Sun et al., 2015). Dentre os efeitos adversos mais comuns do N₂O estão a cefaleia, a letargia e a náusea. O fenômeno de hipóxia por difusão, que consiste na redução da saturação periférica de oxigênio após descontinuação do N₂O, é apontado como possível causa destes efeitos (Clark; Brunik, 2015). No entanto, a principal ressalva concerne à interferência no metabolismo da homocisteína, através da inativação da cobalamina (vitamina B12) pelo N₂O. A vitamina B12 participa como coenzima da metionina sintase na transformação de homocisteína em metionina, que, por sua vez, é necessária para a síntese de DNA. O prejuízo na produção de DNA causa desmielinização e supressão da medula óssea, podendo resultar em anemia megaloblástica, leucopenia, mielopatia, prejuízos de memória e alterações de comportamento (Sanders; Weimann; Maze, 2008). Estes efeitos adversos têm sido relatados em indivíduos que fazem uso abusivo do gás (van Amsterdam; Nabben; van den Brink, 2015), assim como em pacientes com vitamina B12 abaixo do limite inferior submetidos à indução anestésica, como, por exemplo, em vegetarianos estritos, indivíduos com gastrite atrófica ou com doença celíaca (Pema; Horak; Wyatt, 1998; Sethi et al, 2006).

Enquanto anestésico, O N₂O continua sendo utilizado em combinação com outros agentes para indução e manutenção de anestesia geral. Além disso, o N₂O tem sido usado em concentrações de até 70% diluído em 30 % de oxigênio em procedimentos odontológicos para fins analgésicos e ansiolíticos sem causar sedação profunda (Stoelting; Hillier, 2006; Becker; Rosenberg, 2008; Sun et al., 2015). O N₂O tem aplicação prática para o alívio do desconforto e da dor em diferentes procedimentos médicos, tais como sigmoidoscopia (Harding; Gibson, 2000), colonoscopia (Aboumarzouk et al., 2011), procedimentos oftalmológicos (Cook et al., 2002) e biópsias (Masood et al., 2002; Meskine et al., 2011). É utilizado também para alívio da dor no trabalho de parto (Likis et al., 2014) e para analgesia auto-administrada em pacientes com câncer terminal (Parlow et al., 2005). Há estudos com N₂O como alternativa ao

uso de benzodiazepínicos para alívio dos sintomas de abstinência de álcool e de cocaína (Gillman; Lichtigfeld, 2004; Gillman; Lichtigfeld; Harker, 2006). Além do uso médico, uma vez que o N₂O provoca sensações de bem-estar (Dohrn et al., 1993), ele vem sendo usado também como droga de abuso, porém não parece resultar em dependência (van Amsterdam; Nabben; van den Brink, 2015).

Em 2015, Nagele et al. publicaram um estudo empírico que avaliou o possível efeito antidepressivo do N₂O em 20 pacientes com TDM resistente ao tratamento em um ensaio cruzado controlado por placebo (nitrogênio 50%). Foi realizada aplicação única de N₂O 50% durante 60 minutos, e os desfechos foram avaliados 2 horas e 24 horas após a inalação. O N₂O melhorou os sintomas depressivos e foi superior ao placebo (redução de 4,8 pontos em 2 horas e de 5,5 pontos em 24 horas na HAM-D de 21 itens), apresentando 20% de resposta versus 5% no grupo placebo. Três pacientes não completaram os 60 minutos de inalação devido a desconforto emocional, regurgitação, claustrofobia e vômitos, porém não foram relatados eventos graves. Este estudo corrobora a hipótese de que o N₂O pode ter efeito antidepressivo de rápida ação.

Tomados em conjunto, os dados apresentados sugerem que o sistema glutamatérgico esteja envolvido na neurobiologia da depressão, tanto através do NMDAR quanto de outros alvos deste sistema, e que fármacos moduladores deste receptor possam surtir efeitos terapêuticos. A partir da constatação de que o N₂O tem ação antagônica sobre o NMDAR, levantamos a hipótese de que ele poderia aumentar o efeito do antidepressivo quando associado ao tratamento farmacológico habitual.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Avaliar o efeito da associação de N₂O ao tratamento de indivíduos com TDM em uso de antidepressivos e com persistência de sintomas moderados a graves.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) avaliar o efeito do N₂O sobre os sintomas depressivos em comparação ao placebo em termos de:
 - mudanças na pontuação da versão de 17 itens da Escala para Avaliação de Depressão de Hamilton (HAM-D₁₇) como principal medida de desfecho;
 - mudanças na pontuação do Inventário de Depressão de Beck II (BDI-II);
 - preenchimento de critérios de resposta terapêutica e remissão segundo a pontuação da HAM-D e do BDI-II;
 - efeitos na ideação suicida medidos pela Escala de Avaliação do Risco de Suicídio de Columbia (C-SSRS).
- b) Investigar a segurança e a tolerabilidade do N₂O em indivíduos com TDM, com especial atenção para:
 - surgimento de sintomas maniatiformes medidos através da Escala de Avaliação de Mania de Young (YMRS);
 - efeitos adversos relatados pelos voluntários e observados pela pesquisadora.

3. MÉTODOS

3.1. SUJEITOS

Foram incluídos sujeitos de ambos os sexos, com idade entre 18 e 65 anos, diagnosticados com transtorno depressivo maior segundo os critérios do DSM-5, que estavam em uso de antidepressivos com dose mantida há mais de quatro semanas e que apresentavam pontuação acima de 17 na escala HAM-D₁₇.

Os critérios de inclusão estabelecidos no projeto inicial necessitaram de dois ajustes para ampliar o número de voluntários aptos: em vez de incluir sujeitos em tratamento apenas com ISRS, passamos a incluir sujeitos em tratamento com qualquer classe de antidepressivo, em monoterapia ou em associação, e reduzimos de seis para quatro semanas o tempo exigido sem ajuste da dose do antidepressivo. Os demais critérios que constavam no projeto inicial foram mantidos.

Foram utilizados oito critérios de exclusão, descritos a seguir:

- a) presença de transtorno bipolar, transtornos psicóticos, transtorno do uso de substâncias (exceto cafeína e nicotina), história clínica de episódio de hipomania ou mania induzido por medicação antidepressiva;
- b) presença de sintomas psicóticos;
- c) presença de ideação suicida grave;
- d) presença de doenças pulmonares ou de outras condições clínicas relevantes;
- e) gravidez;
- f) amamentação;
- g) contraindicação formal ao uso do N₂O (deficiência crônica de vitamina B12, pneumotórax, pressão intracraniana elevada, obstrução intestinal);
- h) dificuldade de respirar pelo nariz.

Os sujeitos foram recrutados entre junho de 2016 e junho de 2018 através de três formas: convidamos pacientes dos ambulatórios do HCFMRP-USP no dia da consulta a participar da pesquisa; profissionais que atuam em clínica privada referenciaram pacientes; voluntários buscaram espontaneamente a equipe de pesquisa através do telefone ou do *e-mail* divulgados pela assessoria de imprensa da USP-RP.

3.2. INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO

Para avaliar os efeitos da adição do N₂O 50% e do placebo ao tratamento com antidepressivos, foram utilizados os instrumentos de avaliação descritos a seguir.

3.2.1. Escala para Avaliação de Depressão de Hamilton (*Hamilton Depression Rating Scale – HAM-D*)

Como principal medida de eficácia do N₂O sobre a gravidade dos sintomas depressivos, utilizamos a versão de 17 itens da HAM-D₍₁₇₎ (Hamilton, 1960) traduzida e adaptada para o português, com guia de entrevista estruturada (Moreno; Moreno, 2000; ANEXO A). A HAM-D₁₇ é uma escala aplicada pelo clínico cuja pontuação total varia de 0 a 52. Embora o autor não tenha proposto um ponto de corte padrão, considera-se na prática que pontuações acima de 24 identificam episódio depressivo grave; entre 18 e 24, episódio depressivo moderado; entre 7 e 17, episódio depressivo leve e, abaixo de 7, ausência de episódio depressivo ou remissão (Blacker, 2000).

3.2.2. Inventário de Depressão de Beck II (*Beck Depression Inventory II – BDI-II*)

Como medida secundária de eficácia do N₂O sobre os sintomas depressivos, utilizamos a versão validada para o português por Gomes-Oliveira et al. (2012; ANEXO B) do BDI revisado (Beck; Steer; Brown, 1996). Este inventário é um instrumento de auto-avaliação da gravidade dos sintomas depressivos composto por 21 itens, em que a pontuação total varia de 0 a 63. Os autores sugerem os seguintes pontos de corte: 29 a 63 indica depressão grave; 20 a 28, depressão moderada; 14 a 19, depressão leve e 0 a 13, depressão mínima/ausência de depressão.

3.2.3. Escala de Avaliação do Risco de Suicídio de Columbia (*Columbia - Suicide Severity Rating Scale – C-SSRS*)

Para rastrear o risco de suicídio, assim como melhora na ideação suicida com o uso de N₂O, utilizamos a C-SSRS (Posner et al., 2009, 2011); ANEXO C) em sua versão traduzida para o português pelo grupo que a desenvolveu. Esta escala possui diferentes versões que avaliam sintomas em períodos distintos, dependendo das características do estudo ou da necessidade clínica. No presente estudo, utilizamos no início da primeira sessão a versão

denominada “base de partida/versão de triagem”, a qual avalia o pior período de ideação suicida durante a vida e, também, no último mês. Nas medidas posteriores, utilizamos a versão modificada para uso em avaliação seriada, que rastreia os sintomas desde a última avaliação.

A C-SSRS é aplicada pelo clínico a partir de entrevista semiestruturada e é dividida em quatro subescalas: a) gravidade da ideação suicida (escala ordinal de 5 pontos); b) intensidade de ideação (escala ordinal de 5 pontos); c) comportamento suicida [escala nominal com resposta binária (sim/não)]; d) letalidade de tentativas efetivas.

As versões em português e o material necessário para o treinamento de sua aplicação foram gentilmente cedidos pela autora da escala para uso na pesquisa.

3.2.4. Escala de Avaliação de Mania de Young (*Young Mania Rating Scale* – YMRS)

A YMRS (Young et al., 1978) traduzida e adaptada para o português (Vilela et al., 2005; ANEXO D) foi utilizada para avaliar o surgimento de sintomas maniatiformes como efeito adverso ao uso do N₂O. A YMRS é uma escala aplicada pelo avaliador através observação direta e de entrevista não-estruturada. Esta escala contém 11 itens e a pontuação varia de 0 a 62. Uma pontuação menor ou igual a 12 indica ausência de episódio de mania.

3.3. DROGAS

Utilizamos o N₂O na concentração de 50% em mistura com 50% de oxigênio durante 60 minutos em oito administrações, duas vezes por semana, com intervalos de três e quatro dias entre uma sessão e outra, ao longo de quatro semanas seguidas. Para a escolha da concentração de 50%, baseamo-nos na diretriz da Associação Americana de Anestesiologia que aponta que esta é a dose segura para administração ambulatorial, uma vez que produz sedação mínima, isto é, não provoca rebaixamento da consciência, e que não tem impacto sobre a função cardiorrespiratória (*American Society of Anesthesiologists*, 2002). O ensaio piloto de Nagele et al. (2015), citado anteriormente, também utilizou a concentração de 50%, servindo também como base para a escolha desta dose.

O N₂O foi administrado por via inalatória não-invasiva através de uma máscara nasal descartável acoplada ao equipamento portátil de sedação e analgesia com óxido nitroso/oxigênio (*Mandala-Matrix MDM, Porter Instrument, Hatfield, PA, USA*) em volume

de ar entre 5 a 7 L/min, que é a faixa para um adulto mediano saudável (Clark; Brunick, 2015). Este equipamento é liberado para uso ambulatorial e é utilizado em consultórios odontológicos para sedação, ansiólise e analgesia.

A condição placebo consistiu na administração de oxigênio 100% durante o mesmo período, através de máscara nasal acoplada ao mesmo equipamento de N₂O.

O oxigênio é utilizado como agente terapêutico em patologias como enxaqueca, cefaleia em salvas, intoxicação por monóxido de carbono, entre outras. A oxigenoterapia é feita com concentrações do gás variando de 24 a 100% sob pressão atmosférica normal (terapia normobárica) ou na concentração de 100% sob pressão atmosférica elevada (terapia hiperbárica) (Bitterman, 2009). Como em todo tratamento, o oxigênio pode apresentar toxicidade, que varia de acordo com a elevação do nível pressórico e com o tempo de exposição contínua (Thomson; Paton, 2014). Pesquisas em humanos avaliando os efeitos do oxigênio 100% mostraram toxicidade pulmonar somente após 4 a 22 horas seguidas de exposição, ocorrendo efeitos clínicos reversíveis (Bitterman, 2009). Uma revisão sistemática realizada pela Cochrane sobre a eficácia e segurança da oxigenoterapia normobárica e hiperbárica para cefaleias não encontrou efeito adverso grave em tratamentos com duração de 15 a 70 minutos em sessão única ou repetida (Bennett et al., 2015). Da mesma forma, pesquisas sobre efeitos adversos da oxigenoterapia hiperbárica não encontraram eventos adversos graves, e os que ocorreram não foram relacionados à possível toxicidade do oxigênio, mas ao barotrauma e ao desconforto psicológico devido ao confinamento (Plafki et al., 2000; Dulai et al., 2014).

3.4. PROCEDIMENTO

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP) (CAAE 46352015.5.0000.5440) e consistiu de um ensaio duplo-cego, controlado por placebo, com alocação aleatória dos voluntários em dois grupos paralelos.

Os voluntários foram triados pela pesquisadora, que é psiquiatra, em entrevista presencial. Para os voluntários que manifestaram interesse através de telefone ou de *e-mail*, realizamos uma pré-triagem (APÊNDICE A) com perguntas que avaliavam alguns dos critérios de inclusão e de exclusão, a saber: diagnóstico de depressão feito por psiquiatra, idade, uso de antidepressivos, dose do antidepressivo mantida há mais de 4 semanas,

comorbidades clínicas e psiquiátricas, gravidez, amamentação, necessidade de reposição de vitamina B12 e dificuldade de respirar pelo nariz. Desta forma, identificamos os sujeitos aptos a participar da entrevista presencial. Na triagem, os voluntários foram informados e esclarecidos quanto às características e implicações da pesquisa e foram solicitados a ler e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE; APÊNDICE B; elaborado conforme a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde sobre Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Ministério da Saúde). Posteriormente, foi feita anamnese detalhada (história clínica, exame físico e exame psíquico, incluindo a aplicação da HAM-D₁₇).

Para os voluntários que preencheram os critérios de inclusão, solicitamos exames complementares, incluindo a dosagem de vitamina B12 sérica, hemograma completo, função renal (ureia e creatinina), função hepática (TGO, TGP, bilirrubinas, albumina, TP) e função tireoidiana (TSH e T4 livre). Todos os sujeitos que apresentaram níveis de vitamina B12 abaixo do valor mínimo de referência foram excluídos devido ao possível efeito do N₂O de inativar esta vitamina. A anamnese criteriosa e os exames complementares auxiliaram na identificação de voluntários com esta e com outras contraindicações ao uso do N₂O ou que apresentavam condições clínicas relevantes para exclusão. Os sujeitos incluídos foram instruídos a continuar seu tratamento farmacológico com a mesma dosagem durante todo o estudo, assim como, quando fosse o caso, a manter o tratamento psicoterápico estável.

Os sujeitos incluídos foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos e emparelhados quanto à idade, ao sexo e à gravidade de sintomas. Os integrantes do grupo 1 receberam N₂O 50% nas oito sessões da pesquisa, enquanto os integrantes do grupo 2 receberam oxigênio 100% nas oito sessões. A randomização foi gerada pelo anestesta da equipe a partir do *website Randomization.com*.

As sessões de administração do gás foram realizadas individualmente entre agosto de 2016 e junho de 2018 no Laboratório de Psicofarmacologia do HCFMRP-USP sob supervisão do médico anestesta e docente da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP (Prof. Dr. João Abrão).

Para a segurança dos sujeitos, todos foram instruídos a não ingerir alimentos ou líquidos, exceto água, duas horas antes de cada sessão e todos tiveram os parâmetros fisiológicos (frequência cardíaca, saturação periférica de oxigênio e pressão arterial) monitorizados de forma não-invasiva continuamente durante o período de inalação e por 15 minutos adicionais. Ainda como medida de segurança, os sujeitos do sexo feminino em idade reprodutiva fizeram teste urinário de gravidez na primeira sessão antes do experimento.

Os instrumentos de avaliação (HAM-D₁₇, BDI-II, C-SSRS e YMRS) foram aplicados no início (pré-inalação) e no final (pós-inalação) de cada sessão, totalizando 16 avaliações ao longo da pesquisa. Todos foram aplicados pela pesquisadora principal, exceto o BDI-II, que é um inventário de auto-avaliação. Além das medidas destas escalas padronizadas, os efeitos adversos relatados pelos sujeitos após a inalação do gás em cada sessão, assim como os observados através da avaliação clínica da pesquisadora, foram registrados. A HAM-D₁₇ e o BDI-II foram desenvolvidos para avaliar os sintomas em um período de uma semana e de quinze dias, respectivamente. Portanto, é necessária uma adaptação ao usar estas escalas para avaliar mudanças nos sintomas em períodos mais curtos em estudos como este. Com o intuito de contornar esta questão, padronizamos com todos os sujeitos o procedimento de manter as mesmas pontuações nos quesitos relacionados ao sono, ao apetite e ao peso na BDI-II quando aplicadas dentro da mesma sessão, isto é, antes e após a inalação. O mesmo foi feito com a pontuação pré e pós-inalação da HAM₁₇.

Após a aplicação das escalas pré-inalação, o sujeito era disposto em poltrona deitada a 45 graus, a monitorização dos parâmetros fisiológicos era instalada e a máscara nasal era, então, posicionada e fixada através de elástico passado pela cabeça para evitar qualquer vazamento de gás. O sujeito era orientado a inspirar somente pelo nariz e a falar o mínimo possível para não que não houvesse troca gasosa através da boca. Então, era iniciada a administração de oxigênio 100% durante cinco minutos, período em que era estabelecido o volume de ar adequado ao sujeito e, quando necessário, feito ajuste na posição da máscara. Neste momento, o sujeito era informado de que o ar que ele inalaria nos próximos 60 minutos após este período inicial poderia ou não conter a droga ativa da pesquisa. Em seguida, era administrado N₂O 50% ou oxigênio 100% durante 60 minutos. Para evitar os possíveis efeitos adversos do N₂O de letargia e náusea e para auxiliar na rápida recuperação dos sujeitos, seguimos a recomendação de prover oxigênio 100% durante cinco minutos logo após o uso de N₂O (Clark; Brunick, 2015). Portanto, os 60 minutos de inalação do N₂O 50 % ou de oxigênio 100% eram seguidos de mais cinco minutos de oxigênio 100%, e, então, a máscara era retirada. O sujeito permanecia sob observação da pesquisadora durante todo o período de inalação. Após encerrada esta etapa, as escalas de avaliação eram aplicadas novamente. Os sujeitos retornavam para casa após o término de cada sessão, as quais tiveram duração de aproximadamente três horas.

Para manter o cegamento da pesquisadora, dois colaboradores pertencentes à equipe do Laboratório de Psicofarmacologia (um psiquiatra e pesquisador e uma técnica de

laboratório) tiveram acesso à ordem de randomização e ficaram responsáveis por seleccionar os parâmetros do equipamento para N₂O 50% ou oxigénio 100%, de acordo com o grupo ao qual o sujeito pertencia, enquanto a pesquisadora principal ausentava-se da sala. Este procedimento era feito no início e no final do período de 60 minutos de inalação. Outras medidas tomadas para fortalecer o cegamento foram: manter o mostrador digital do equipamento de N₂O/oxigénio coberto por um pano escuro e mascarar o leve odor adocicado do N₂O com o uso de máscaras nasais aromatizadas.

3.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística dos resultados foi feita através do programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 23.0.

As características clínicas e demográficas foram comparadas através de análise não-paramétrica para os dados categoriais (teste do χ^2) e paramétrica para os dados com distribuição normal (teste t para amostras independentes).

Para a avaliação dos efeitos da adição do N₂O ou do placebo ao tratamento antidepressivo, foi realizada análise de variância de medidas repetidas das pontuações na HAM-D₁₇ com os fatores tempo, droga (N₂O versus placebo) e interação tempo x droga. Nos casos em que a interação entre os dois fatores foi significativa, foi aplicado o teste t para amostras independentes em cada ponto de avaliação. As pontuações na HAM₁₇, foram analisadas também para cada grupo separadamente através de análise de variância de medidas repetidas e de teste t pareado das avaliações pré-inalação e pós-inalação de cada sessão. As mesmas análises foram feitas para as pontuações da BDI-II e da YMRS.

Para avaliar o tamanho de efeito das diferenças encontradas, utilizamos o cálculo do η quadrado parcial (η^2_p) e classificamos os valores de acordo com a tabela apresentada por Maroco (2007). Segundo esta tabela, $\eta^2_p > 0,5$ corresponde a tamanho de efeito muito elevado; de 0,26 a 0,5, tamanho de efeito elevado; de 0,06 a 0,25, tamanho de efeito médio; e $\leq 0,05$, tamanho de efeito pequeno. As mesmas análises foram realizadas para os dados do BDI-II e da YMRS.

Para a análise da subescala de gravidade de ideação suicida da C-SSRS, por ser uma escala ordinal, utilizamos o teste não-paramétrico U de Mann-Whitney para detectar diferenças entre as pontuações dos dois grupos para cada ponto de avaliação ao longo do estudo.

Como análise adicional, calculamos a taxa de remissão e a taxa de resposta terapêutica ao final do ensaio em cada grupo. Comparamos as taxas dos dois grupos através do teste exato de Fisher. Para a avaliação das taxas com base na pontuação da HAM-D₁₇, remissão foi definida como pontuação < 7 e resposta terapêutica como redução $\geq 50\%$ em relação à pontuação inicial (Blacker, 2000). Para o BDI-II, remissão foi definida como pontuação ≤ 13 e resposta terapêutica como redução $\geq 50\%$ em relação à pontuação inicial (Gomes-Oliveira et al., 2012).

4. RESULTADOS

Um total de 201 indivíduos foi triado, dos quais 23 foram incluídos na amostra final. Destes, 11 sujeitos foram alocados aleatoriamente para o grupo placebo e 12 para o grupo N₂O. Dois sujeitos do grupo placebo não completaram as oito sessões previstas, sendo ambos do sexo feminino. Um sujeito abandonou a pesquisa após a primeira sessão, alegando piora nos sintomas. O outro sujeito foi excluído pelos pesquisadores após a quinta sessão devido à baixa adesão ao protocolo devido à dificuldade de ausentar-se de casa. Os procedimentos de triagem, inclusão e exclusão de sujeitos são descritos na Figura 1.

Figura 1 - Fluxograma do processo de recrutamento da amostra

As características demográficas e clínicas de base foram calculadas com base na amostra de 23 sujeitos que iniciaram o estudo. Para a análise das medidas de desfecho ao final do ensaio clínico, foram considerados os 21 sujeitos que completaram as oito sessões. A exclusão destes sujeitos não afetou o pareamento dos grupos.

4.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS

Não foram encontradas diferenças significativas entre os dois grupos quanto à idade, ao sexo e à gravidade dos sintomas medidos nas pontuações da HAM-D₁₇ e do BDI-II. As características demográficas e clínicas dos sujeitos estão apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1 - Características demográficas e clínicas dos sujeitos na linha de base

	Placebo (n = 11)	N ₂ O (n = 12)	Estatística	p
Idade (anos)	37,18 ± 12,77	37,17 ± 13,59	t ₂₁ = 0,003	1,00
Sexo feminino / masculino	9 (82%) / 2 (18%)	10 (83%) / 2 (17%)	χ ² = 0,01	0,92
HAM-D ₁₇ inicial	22,58 ± 3,82	22,64 ± 3,77	t ₂₁ = 0,03	0,97
BDI inicial	37,25 ± 9,76	37,54 ± 5,63	t ₂₁ = 0,09	0,93
Episódios depressivos				
1º episódio	2 (18%)	1 (8%)	-	-
≥ 2 episódios	9 (81%)	11 (92%)	-	-
Comorbidades psiquiátricas				
TAG	4 (36%)	5 (42%)	-	-
TOC	0	1 (8%)	-	-
Psicotrópicos em uso				
Monoterapia	3 (27%)	3 (25%)	-	-
Antidepressivos				
ISRS	7 (64%)	8 (67%)	-	-
IRSN	4 (36%)	4 (33%)	-	-
Bupropiona	2 (18%)	2 (17%)	-	-
Tricíclicos	1 (9%)	0	-	-
Quetiapina	1 (9%)	1 (8%)	-	-
Lamotrigina	1 (9%)	0	-	-
Topiramato	1 (9%)	1 (8%)	-	-
Lítio	1 (9%)	0	-	-
Benzodiazepínicos	6 (54%)	4 (33%)	-	-

Os dados estão representados em média ± desvio padrão (DP) ou n (%). BDI-II: Inventário de Depressão de Beck II; HAM-D₁₇: versão de 17 itens da Escala para Avaliação de Depressão de Hamilton; ISRS: inibidor seletivo da recaptação de serotonina; IRSN: inibidor da recaptação de serotonina e noradrenalina; N₂O: óxido nitroso; TAG: transtorno de ansiedade generalizada; TOC: transtorno obsessivo-compulsivo.

4.2. HAM-D₁₇

A análise de medidas repetidas dos dados da HAM-D₁₇ para cada grupo demonstrou redução significativa da pontuação ao longo do tempo em ambos os grupos, com tamanho de efeito muito elevado no grupo N₂O e elevado no grupo placebo (N₂O: $F_{5, 165} = 15,33$; $p < 0,001$; $\eta^2_p = 0,58$ e placebo: $F_{15, 120} = 5,15$; $p < 0,001$; $\eta^2_p = 0,39$). A redução da pontuação no grupo N₂O foi maior que a redução no grupo placebo (de $22,58 \pm 3,82$ para $5,92 \pm 4,08$ e de $22,44 \pm 3,54$ para $12,89 \pm 5,39$, respectivamente). A análise dos dados de ambos os grupos envolvendo os fatores tempo (sessão), droga (N₂O versus placebo) e interação tempo x droga demonstrou efeito de interação tempo x droga significativo, com tamanho de efeito médio ($F_{15, 285} = 2,26$; $p = 0,005$; $\eta^2_p = 0,11$).

Após a análise de medidas repetidas evidenciar diferenças estatisticamente significativas, realizamos testes t de amostras independentes para cada uma das 16 avaliações ao longo do ensaio, os quais evidenciaram diferenças significativas a partir da avaliação pós-inalação da quarta sessão, embora a mesma tenha desaparecido nas sessões 5 e 6 até reaparecer nas duas sessões finais, conforme mostra o Gráfico 1.

Gráfico 1 - Mudanças nas médias das pontuações da HAM-D₁₇ pré-inalação e pós-inalação ao longo das sessões da pesquisa

Distribuição temporal das médias das pontuações na versão de 17 itens da Escala para Avaliação de Depressão de Hamilton (HAM-D₁₇) para cada ponto de avaliação do ensaio clínico. HAM-D₁₇; N₂O: óxido nítrico; pré: avaliação pré-inalação; pós: avaliação pós-inalação. Comparações com diferenças estatisticamente significativas entre os grupos: *4 pós: $t_{20} = 2,38$; $p = 0,027$. **7 pós: $t_{19} = 2,94$; $p = 0,008$. ***8 pré: $t_{19} = 2,14$; $p = 0,046$. ****8 pós: $t_{19} = 3,38$; $p = 0,003$.

Na análise das medidas pré-inalação e pós-inalação para avaliar o efeito dentro de cada sessão através de testes t pareados, houve redução significativa nas pontuações em todas as sessões e em ambos os grupos, exceto na sexta sessão do grupo placebo (Tabela 2). Entretanto, considerando-se as médias dos grupos, apenas o grupo N₂O atingiu a faixa de remissão, o que ocorreu na avaliação pós-inalação da sétima sessão, repetindo-se na avaliação pós-inalação da oitava sessão. Da mesma forma, somente o grupo N₂O alcançou médias dentro da faixa de resposta terapêutica em relação à avaliação inicial, o que ocorreu pela primeira vez na avaliação pós-inalação da terceira sessão, repetiu-se na avaliação pós-inalação da quarta sessão e se manteve a partir da sexta sessão.

Tabela 2 - Mudanças na gravidade dos sintomas depressivos medidos através da HAM-D₁₇ em cada sessão

Sessão	Placebo		t	p ^a	N ₂ O		t	p ^a
	Pré	Pós			Pré	Pós		
1	22,64 ± 1,14	14,36 ± 1,27	6,61	0,000	22,58 ± 1,1	12,08 ± 1,27	11,35	0,000
2	17,1 ± 1,46	14,8 ± 1,45	2,72	0,023	18,42 ± 1,68	12,33 ± 2,08	3,8	0,003
3	14,7 ± 1,3	11,7 ± 1,27	2,71	0,024	15,42 ± 2,47	9,75 ± 1,7	3,86	0,003
4	16,3 ± 1,47	12,2 ± 1,65	3,37	0,008	13,92 ± 2,04	7,33 ± 1,26	5,14	0,000
5	16,9 ± 2,1	14,1 ± 2,26	2,69	0,025	12,92 ± 2,02	8,83 ± 1,59	3,95	0,002
6	13,22 ± 1,88	11,44 ± 1,86	2,29	0,052	11,75 ± 2,52	9,0 ± 2,26	3,12	0,010
7	15,11 ± 1,76	12,67 ± 1,76	2,44	0,041	11,25 ± 2,71	6,58 ± 1,22	2,6	0,025
8	15,22 ± 1,99	12,89 ± 1,8	2,89	0,021	9,08 ± 2,0	5,92 ± 1,18	3,47	0,005

Comparações entre as médias das pontuações pré-inalação e pós-inalação na versão de 17 itens da Escala para Avaliação de Depressão de Hamilton (HAM-D₁₇) em cada sessão para cada grupo. Os dados estão representados em média ± erro padrão da média (EPM). ^a significância bilateral; N₂O: óxido nitroso; pré: avaliação pré-inalação; pós: avaliação pós-inalação.

Com relação às taxas de resposta e remissão ao final da oitava sessão, 75% (9 de 12) dos sujeitos preencheu critérios de remissão (HAM-D₁₇ < 7) no grupo N₂O contra 11,1% (1 de 9) no grupo placebo, com uma diferença entre as proporções de 0,64 (p = 0,008; teste exato de Fisher). A taxa de resposta (redução ≥ 50% na HAM-D₁₇) foi de 91,7% (11 de 12) no grupo N₂O versus 44,4% (4 de 9) no grupo placebo, com uma diferença entre as proporções de 0,47 (p = 0,046; teste exato de Fisher).

4.3. BDI-II

A análise de medidas repetidas mostrou redução significativa da pontuação final no

BDI-II com tamanho de efeito elevado em ambos os grupos (N₂O: $F_{15, 165} = 8,15$; $p < 0,001$; $\eta^2_p = 0,43$ e placebo: $F_{15, 120} = 6,03$; $p < 0,001$; $\eta^2_p = 0,43$). Porém, embora a redução tenha sido maior no grupo N₂O (N₂O: de $37,25 \pm 9,76$ para $13,75 \pm 12,04$ e placebo: de $36,33 \pm 4,92$ para $16,33 \pm 9,22$), não houve efeito de interação tempo x droga ($F_{15, 285} = 1,12$; $p = 0,34$; $\eta^2_p = 0,06$).

Ao final da oitava sessão, 66,7% dos sujeitos (8 de 12) atingiu critérios de remissão (BDI-II ≤ 13) no grupo N₂O versus 33,3% (3 de 9) no grupo placebo, com uma diferença entre as proporções sem significância estatística de 0,33 ($p = 0,2$; teste exato de Fisher). A taxa de resposta terapêutica (redução $\geq 50\%$ no BDI-II) no grupo N₂O foi de 66,7% (8 de 12 sujeitos) contra 55,6% (5 de 9 sujeitos) no grupo placebo, com uma diferença entre as proporções sem significância estatística de 0,11 ($p = 0,67$; teste exato de Fisher).

4.4. C-SSRS

O teste U de Mann-Whitney mostrou que não houve diferenças estatisticamente significativas nas medianas das pontuações de ideação suicida entre os grupos em nenhuma das avaliações (Tabela 3). As distribuições das pontuações foram semelhantes entre os dois grupos em todas as avaliações.

Tabela 3 - Mudanças na gravidade da ideação suicida na C-SSRS pré-inalação e pós-inalação ao longo das sessões

Sessão	Mediana Placebo	Mediana N ₂ O	U	z	p ^a
1 Pré	3	1	83	1,1	0,32
1 Pós	0	0	72,5	0,68	0,69
2 Pré	0,5	1	47,5	-0,94	0,42
2 Pós	0	0	50	-1,32	0,54
3 Pré	0	0	48	-1,08	0,47
3 Pós	0	0	60	0	1,0
4 Pré	0	1	36	-1,83	0,12
4 Pós	0	0	66	1,09	0,72
5 Pré	0,5	0	67,5	0,57	0,63
5 Pós	0	0	56	-0,44	0,82
6 Pré	0	0	37,5	-1,5	0,25
6 Pós	0	0	51	-0,35	0,86
7 Pré	0	0	53,5	-0,04	0,97

Sessão	Mediana Placebo	Mediana N ₂ O	U	z	p ^a
7 Pós	0	0	61,5	0,88	0,6
8 Pré	0	0	56	0,21	0,92
8 Pós	0	0	55,5	0,21	0,92

^a significância exata no Teste U de Mann-Whitney. C-SSRS: Escala de Avaliação do Risco de Suicídio de Columbia; N₂O: óxido nitroso; pré: avaliação pré-inalação; pós: avaliação pós-inalação.

Além disso, nenhum dos sujeitos apresentou comportamento suicida ao longo do ensaio segundo as avaliações da subescala de comportamento suicida da C-SSRS (Tabela 4).

Tabela 4 - Mudanças nas categorias avaliadas nas diferentes subescalas da C-SSRS ao final da oitava sessão (conforme modelo do *Columbia–Suicide Severity Rating Scale Scoring and Data Analysis Guide*)

Grupo	Categoria inicial	Categoria ao final da oitava sessão		
		Ausência de ideação ou de comportamento suicida n = 19 (90%)	Ideação suicida n = 2 (10%)	Comportamento suicida n = 0
Placebo (N = 9)	Ausência de ideação ou de comportamento suicida	1 (11,1%)	-	-
	Ideação suicida	7 (77,8%)	1 (11,1%)	-
	Comportamento suicida	-	-	-
N ₂ O (N = 12)	Ausência de ideação ou de comportamento suicida	1 (8,3%)	-	-
	Ideação suicida	10 (83,3%)	1 (8,3%)	-
	Comportamento suicida	-	-	-

N = número de sujeitos com avaliação da Escala de Avaliação do Risco de Suicídio de Columbia (C-SSRS) ao final da pesquisa; n = número de sujeitos na categoria. % = 100*n/N. Categoria inicial refere-se à avaliação pré-inalação da primeira sessão. Ideação suicida inclui qualquer uma das cinco categorias da subescala de gravidade da C-SSRS (1 = deseja estar morto, 2 = pensamentos suicidas ativos não específicos, 3 = ideação suicida com métodos, mas sem intenção de agir, 4 = intenção suicida sem plano específico e 5 = intenção suicida com plano). Cada sujeito é contado em apenas uma célula. Sujeitos com ideação suicida e comportamento suicida estariam incluídos na categoria comportamento suicida. N₂O: óxido nitroso.

4.5. YMRS

Na análise de medidas repetidas, não houve diferença significativa na variação da pontuação da YMRS ao longo do tempo entre os grupos (N₂O: de 1,42 ± 1,24 para 0,75 ± 1,29 e placebo: de 2,44 ± 3,00 para 1,00 ± 2,65; $F_{15, 286} = 1,036$; $p = 0,42$). A distribuição

temporal das médias de pontuação na YMRS está disposta no Gráfico 2. Nenhum sujeito apresentou pontuação total indicando episódio de mania, isto é, maior que 12.

Gráfico 2 - Avaliação de sintomas de mania pré-inalação e pós-inalação em cada sessão

Distribuição temporal das médias das pontuações na Escala de Avaliação de Mania de Young (YMRS) para cada ponto de avaliação do ensaio. N₂O: óxido nitroso.

4.6. EFEITOS ADVERSOS

No grupo N₂O, foram realizadas 96 sessões, e a média do tempo de inalação em cada sessão foi de $59,1 \pm 4,93$ minutos. Em quatro dos 12 sujeitos deste grupo, foram necessárias interrupções temporárias da inalação em 12 sessões diferentes pelos seguintes motivos: náuseas, vômito, desconforto emocional e regurgitação. Além destas interrupções temporárias, cinco sessões foram encerradas antecipadamente, sendo três no mesmo sujeito (aos 56 minutos, aos 47 minutos e aos 18 minutos: náuseas e regurgitação; aos 52 minutos: elevação da pressão arterial; aos 40 minutos: cefaleia intensa e angústia).

No grupo placebo, foram realizadas 78 sessões, e a média do tempo de inalação por sessão foi de $59,96 \pm 0,34$ minutos. Em um dos 11 sujeitos, foi necessária uma interrupção temporária devido a náuseas e à cefaleia intensa, e a sessão foi encerrada aos 57 minutos pelos mesmos motivos.

Os efeitos adversos relatados espontaneamente pelos sujeitos e os observados pela pesquisadora estão apresentados na Tabela 5. Quanto aos parâmetros fisiológicos monitorados (pressão arterial, pulso e SpO₂), um paciente do grupo N₂O apresentou elevação da pressão arterial em uma sessão.

Tabela 5 – Ocorrência de efeitos adversos durante o estudo em números absolutos

	Placebo		N ₂ O	
	Sujeitos (n = 11)	Sessões (N = 78)	Sujeitos (n = 12)	Sessões (N = 96)
Sonolência	5	9	8	28
Náusea	3	9	7	26
Parestesia	-	-	5	24
Cefaleia	6	22	4	9
Vômito	-	-	3	9
Inquietação	-	-	2	6
Lentificação psicomotora	-	-	2	16
Hipersensibilidade auditiva	-	-	2	5
Desconforto emocional	-	-	2	3
Risos	-	-	2	2
Regurgitação	-	-	1	1
Confusão	-	-	1	4
Dificuldade de permanecer com a máscara/ “sensação de sufocamento”/ “falta de ar”	3	6	1	1

Os dados da quantidade de sujeitos (n) que apresentaram os eventos adversos e da quantidade de sessões (N) em que os eventos ocorreram estão representados em números absolutos. N₂O: óxido nitroso.

5. DISCUSSÃO

Este estudo teve o objetivo de investigar os efeitos da associação de N₂O 50% ao tratamento farmacológico de pacientes com TDM que mantinham sintomas moderados ou graves. A nossa hipótese era de que o N₂O seria capaz de atenuar os sintomas depressivos em consequência de sua ação sobre o sistema glutamatérgico, através do antagonismo do NMDAR, o que seria evidenciado através de redução da pontuação na escala HAM-D₁₇ aplicada repetidamente ao longo do ensaio, além de redução da pontuação no BDI-II.

Mudanças na pontuação da HAM-D₁₇ ao longo das sessões demonstraram que o N₂O teve efeito antidepressivo superior ao placebo. Ambos os grupos apresentaram redução na pontuação da escala ao final da pesquisa, porém, tal redução foi maior no grupo que recebeu o N₂O, o qual apresentou uma redução média de 16,66 pontos em relação à pontuação inicial comparada a uma redução média de 9,55 pontos no grupo placebo. Além disso, somente o grupo N₂O alcançou média dentro da faixa de remissão ao final do ensaio (5,92 versus 12,89 no grupo placebo). Quanto ao grupo placebo, a redução da pontuação na HAM-D₁₇ ao final do estudo foi menor do que 50%, sem preenchimento, portanto, dos critérios para resposta terapêutica. Além das mudanças nas médias dos grupos, a administração de N₂O foi associada ao preenchimento do critério de resposta terapêutica em 91,7% dos sujeitos com TDM e do critério de remissão em 75%, taxas significativamente maiores do que as observadas no grupo placebo. Estes resultados de melhora nos sintomas estão de acordo com o único ensaio publicado na literatura que avaliou o efeito antidepressivo do N₂O até o momento (Nagele et al., 2015), embora este tenha delimitado a avaliação à pacientes com transtorno depressivo resistente ao tratamento.

É interessante observar que o efeito antidepressivo do N₂O foi tanto agudo, isto é, observado dentro de cada sessão individual, quanto cumulativo, verificado com o passar das sessões. Constatamos que as amplitudes das reduções nas pontuações intrassessão no grupo N₂O foram maiores do que as amplitudes das reduções no grupo placebo em todas as sessões, demonstrando o efeito agudo da droga, embora as diferenças entre as médias das pontuações pós-inalação dos dois grupos só tenham sido estatisticamente significativas na quarta, na sétima e na oitava sessões ($p = 0,027$, $p = 0,008$ e $p = 0,003$, respectivamente). Por outro lado, tomando as avaliações pré-inalação da segunda à oitava sessão como seguimento dos efeitos obtidos nas respectivas sessões anteriores, constatamos que houve um efeito antidepressivo

regularmente progressivo ao longo do tempo no grupo N₂O, demonstrando o efeito cumulativo, enquanto isto aconteceu no grupo placebo somente até a terceira sessão.

De forma diferente dos resultados obtidos com o N₂O e com a ketamina, outros moduladores glutamatérgicos, como a memantina, não demonstraram efeitos antidepressivos (Caddy et al., 2015). Estudos para elucidar quais outros alvos de ação diferenciam a ketamina e o N₂O de outros agentes com ação sobre o sistema glutamatérgico podem ser importantes tanto para a explicação da neurobiologia do transtorno depressivo quanto para encontrar novos tratamentos com alvos mais acurados. Milne (2010) levantou a hipótese de que o N₂O poderia ser uma alternativa à eletroconvulsoterapia com benefícios antidepressivos, devido à provável atividade epileptogênica subjacente aos risos causados pelo N₂O e, também, à sua ação de potencialização do sistema opioide. De forma consistente com esta hipótese relacionada ao sistema opioide, um estudo recente demonstrou que o efeito antidepressivo da ketamina é revertido pela naltrexona, um antagonista deste sistema (Williams et al., 2018). Zarate e Machado-Vieira (2015) sugeriram que o efeito antidepressivo secundário ao N₂O pode também ser decorrente de sua capacidade de promover a liberação de óxido nítrico, um mensageiro que tem sido relacionado com efeitos antidepressivos, ansiolíticos e analgésicos.

Além das mudanças verificadas na pontuação da HAM-D₁₇, houve redução nas médias das pontuações do grupo N₂O e do grupo placebo no BDI-II ao final do ensaio, demonstrando melhora nos sintomas depressivos (redução média de 23,5 pontos em relação à avaliação inicial no grupo N₂O versus redução média de 19,97 pontos no grupo placebo). Além disso, ambos os grupos alcançaram médias de pontuação dentro da faixa de resposta terapêutica. Entretanto, os resultados encontrados com o BDI-II não demonstraram a mesma intensidade da melhora dos sintomas nem a superioridade do N₂O em relação ao placebo encontradas nos resultados da HAM-D₁₇. Aqui, é importante destacar uma diferença fundamental entre a HAM-D e o BDI-II: o primeiro trata-se de um instrumento aplicado pelo clínico, enquanto o segundo é autoaplicado, o que pode resultar em diferentes percepções de gravidade do quadro. A discrepância entre as avaliações de gravidade nestes dois tipos de escalas é frequente e, por isso, as possíveis explicações são discutidas na literatura. Carter et al. (2010) encontraram uma correlação apenas moderada entre a medida de gravidade dos sintomas em escalas aplicadas pelo clínico versus escalas autoaplicadas. Não obstante, as escalas administradas pelo clínico continuam sendo o padrão em estudos avaliando tratamentos antidepressivos (Dunlop et al., 2011). A literatura aponta a existência de uma tendência de o paciente perceber seus sintomas como tendo intensidade mais grave do que o clínico, o que

está de acordo com o que encontramos em nossos resultados. Domken, Scott e Kelly (1994) encontraram uma correlação entre esta tendência e níveis elevados de neuroticismo, de baixa autoestima e de atitudes disfuncionais, características que não foram avaliadas em nosso estudo. Já Dunlop et al. (2011) apontaram como preditores de diferenças entre a auto e a heteroavaliação o sexo feminino, a idade mais jovem e o índice de massa corporal mais elevado. Neste contexto, é importante destacar que nossa amostra era predominantemente formada pelo sexo feminino, o que pode ter tido alguma influência sobre os resultados obtidos com o BDI-II.

Quanto à melhora nos sintomas depressivos encontrada no grupo placebo, tanto nos resultados da HAM-D₁₇ quanto do BDI-II, sabe-se que existe uma alta taxa de resposta ao placebo em ensaios clínicos que avaliam tratamentos antidepressivos (Furukawa et al., 2016), e que isto pode implicar em viés nos resultados por mascarar ou superestimar os efeitos da droga ativa que está sendo avaliada. Entre as possíveis explicações para este efeito em nosso estudo estão a provável percepção de cuidado e atenção recebidos durante a participação no ensaio, além do caráter autolimitado do próprio episódio depressivo.

Na análise da C-SSRS, ambos os grupos tiveram melhora na ideação suicida ao final do estudo, porém sem superioridade significativa de um grupo em relação ao outro, de forma diferente do que foi observado em um ensaio em que ketamina foi superior ao placebo na melhora deste sintoma (Murrough et al., 2015). Por outro lado, nenhum dos sujeitos apresentou comportamento suicida ou piora da ideação suicida ao longo do ensaio segundo as avaliações seriadas com esta escala.

Com relação a possíveis manifestações de mania, nenhum dos sujeitos apresentou sintomas de mania ou hipomania secundárias ao N₂O, conforme as avaliações da YMRS. É importante ressaltar que o nosso estudo teve dentre os critérios de exclusão o diagnóstico de transtorno bipolar e o histórico prévio de mania ou hipomania induzida por antidepressivos. Deve-se lembrar, aqui, que há relatos de episódio de mania após abuso de N₂O (Grigg, 1988; Tym; Alexander, 2011) e este deve ser usado com cautela em pacientes com transtorno bipolar.

O N₂O tem efeitos subjetivos conhecidos que se dissipam rapidamente após encerrar a inalação, tais como “sensação de bem-estar”, “devaneio distante”, mudanças na sensação/percepção, mudanças na consciência/imagem corporal, “pensamentos agradáveis”, “sensações corporais agradáveis”, “confusão” e “perda do controle dos pensamentos” (Zacny et al., 1994; Beckman; Zacny; Walker, 2006). Tais efeitos são frequentes e intensos com a

ketamina intravenosa e são apontados como limitantes para uso como tratamento (Newport et al., 2015). Segundo a nossa avaliação clínica e os relatos dos sujeitos, os efeitos dissociativos e psicotomiméticos não tiveram grande frequência ou intensidade entre os participantes desta ensaio.

Em relação à tolerabilidade do gás, os relatos de efeitos adversos em geral foram mais frequentes no grupo que recebeu N₂O, no entanto, foi possível concluir o tempo de 60 minutos na maioria das sessões sem desconforto ou com desconforto mínimo para o paciente. Inclusive, sujeitos que receberam N₂O relataram “tranquilidade”, “relaxamento” e sensação de bem-estar”, considerando a experiência agradável. Apenas um sujeito necessitou de interrupção temporária ou de encerrar precocemente a inalação na maioria das sessões (6 sessões de 8) devido aos efeitos adversos (náuseas e vômitos). Mesmo assim, o sujeito não considerou o desconforto grave e optou por continuar no estudo. Entre os demais, seis não necessitaram de interrupção ou de encerramento antecipado e os outros cinco necessitaram em menos da metade das sessões. Os principais efeitos adversos foram sonolência, náusea, vômito, cefaleia e parestesia. Não ocorreu evento adverso grave e os efeitos citados melhoraram rapidamente após a suspensão da inalação do gás sem necessidade de intervenção adicional, sugerindo uma relação risco-benefício aceitável para o uso do N₂O em pacientes com TDM. Os resultados relativos aos efeitos adversos observados neste ensaio também estão em concordância com o estudo de Nagele et al. (2015).

Algumas limitações do nosso estudo merecem atenção. O ensaio envolveu uma amostra pequena e, portanto, os resultados não representam medidas definitivas de eficácia, devendo ser interpretados com cautela e necessitando de reprodução em estudos que envolvam amostras maiores. Além disso, o estudo teve duração relativamente curta, avaliando o efeito antidepressivo por apenas quatro semanas, e não incluiu avaliações após o término do tratamento. São necessárias pesquisas com seguimentos prolongados para caracterizar se os benefícios clínicos aqui descritos se mantêm. Outra limitação é que os eventos adversos associados ao N₂O podem revelar a administração da droga ativa aos sujeitos e aos pesquisadores, afetando o cegamento. Portanto, isto pode implicar em viés nos resultados em favor do N₂O. Uma possível forma de contornar esta limitação seria a utilização de algum controle com droga ativa no estudo.

Devido a questões logísticas que envolviam conciliar a disponibilidade do voluntário, dos colaboradores da pesquisa e também do ambiente do Laboratório, não conseguimos fazer

com que as sessões tivessem o mesmo intervalo de tempo entre uma e outra para todos os sujeitos. Isto também limitou a padronização dos resultados das nossas avaliações.

As escalas de avaliação de depressão mais utilizadas em ensaios clínicos não são apropriadas para detectar mudanças na gravidade dos sintomas que ocorrem em horas ou em poucos dias. A HAM-D foi desenvolvida para avaliar os sintomas em um período de uma semana e o BDI-II, em 15 dias. Por exemplo, ambos incluem itens relacionados ao sono e ao peso, que não se alteram rapidamente. Com o intuito de contornar esta limitação, padronizamos com todos os sujeitos de manter as mesmas respostas nos quesitos relacionados ao sono, ao apetite e ao peso nas escalas aplicadas dentro da mesma sessão, isto é, antes e após a inalação. Uma escala visual analógica poderia ter sido mais apropriada para captar mudanças mais rápidas no humor dentro da mesma sessão ou, ainda, a versão de seis itens da HAM-D.

Ainda em relação às avaliações dos desfechos, embora tenhamos avaliado clinicamente a presença de sintomas dissociativos e psicotomiméticos, não utilizamos testes padronizados de nenhum dos dois. Estes efeitos poderiam ter sido avaliados de forma através de escalas como a Escala de Avaliação de Estados Dissociativos Administrada pelo Clínico – CADSS (*Clinician Administered Dissociative State Scale*) e a Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica – BPRS (*Brief Psychiatric Rating Scale*).

Além das limitações mencionadas acima, tivemos dificuldades no recrutamento da amostra, em parte pela restrição do conjunto de critérios de seleção. É possível também que a necessidade de comparecer ao HCFMRP-USP oito vezes com duração média de três horas em cada visita tenha dificultado a adesão ao estudo devido à dificuldade de ausentar-se de casa ou de outras atividades. Observamos isto principalmente dentre os pacientes dos ambulatórios do HCFMRP-USP, pois uma parcela dos que preenchiam os critérios de inclusão por vezes eram responsáveis pelos cuidados de parentes com incapacidades e, devido a condições socioeconômicas restritas, não tinham alternativas para delegar os cuidados a outra pessoa.

Por fim, até o momento da elaboração do protocolo inicial desta pesquisa, não havia na literatura dados que embasassem a concentração de N₂O a ser utilizada em pacientes com transtornos depressivos. Optamos por usar uma concentração 50% com o intuito de evitar a sedação profunda, tendo em mente a segurança da administração em ambiente ambulatorial. São necessárias pesquisas avaliando diferentes concentrações para definir a dose que seja mais eficaz e que, ao mesmo tempo, cause o mínimo possível de efeitos adversos. Da mesma forma, a frequência com que o N₂O deve ser administrado também necessita ser estabelecida

em novas pesquisas. Vale ressaltar que a administração com equipamento portátil de analgesia e sedação tem a vantagem de ser de fácil uso ambulatorial por não-anestesiologistas após treinamento (Clark; Campbell; Clark, 2006; Nagele; Zorumski; Conway, 2018), porém traz a limitação de não ser possível aferir a fração expirada de gás carbônico e de N_2O , pois a máscara nasal utilizada com este equipamento não comporta capnógrafo ou analisador de gases. Portanto, não tivemos acesso a esta forma de estimar a concentração do gás efetivamente inspirada/expirada por cada sujeito, dado que pode ser necessário para estabelecer de forma mais acurada a dose mais adequada.

6. CONCLUSÕES

Nossos resultados mostram que a associação de N₂O 50% ao tratamento antidepressivo de pacientes que permanecem sintomáticos promoveu reduções nos sintomas depressivos medidos pela HAM-D₁₇, mas não pelo BDI-II. Além disso, 91,7% dos sujeitos do grupo que recebeu a droga em teste atingiu resposta terapêutica e 75% preencheu o critério de remissão do episódio depressivo, de acordo com os dados da HAM-D₁₇ e 66,7% dos sujeitos do grupo atingiu tanto resposta terapêutica quanto remissão de acordo com o BDI-II. Os principais efeitos adversos foram sonolência, náusea, vômito, cefaleia e parestesia; não ocorreram efeitos adversos graves. O N₂O mostrou relação risco-benefício aceitável.

Estes dados sugerem que o N₂O possui efeito antidepressivo, no entanto, o nosso estudo não avaliou se este efeito se mantém a longo prazo. Além disso, este é o segundo estudo que avaliou o N₂O como possível tratamento da depressão e, portanto, novos estudos são necessários para definir a dose que seja mais efetiva e que, ao mesmo tempo, cause o mínimo possível de efeitos adversos. Da mesma forma, a frequência com que o N₂O deve ser administrado também necessita ser estabelecida em novos estudos.

REFERÊNCIAS¹

Aboumarzouk OM, Agarwal T, Syed Nong Chek SAH, Milewski PJ, Nelson RL. Nitrous oxide for colonoscopy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011:CD008506. doi:10.1002/14651858.CD008506.pub2.

American Psychiatry Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Washington (DC): American Psychiatric Association; 2013.

American Psychiatry Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder [Internet]. 3rd ed. [place unknown]: American Psychiatry Association; 2010. Disponível em: https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/mdd.pdf

American Society Of Anesthesiologists. Task force: practice and guidelines for sedation and analgesia by non-anesthesiologists. *Anesthesiology*. 2002;96:1004–17.

van Amsterdam J, Nabben T, van den Brink W. Recreational nitrous oxide use: prevalence and risks. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2015;73:790–6. doi:10.1016/j.yrtph.2015.10.017.

Beck AT, Steer RA, Brown GK. *Manual for the Beck Depression Inventory-II*. San Antonio (TX): Psychological Corporation; 1996.

Becker DE, Rosenberg M. Nitrous oxide and the inhalation anesthetics. *Anesth Prog*. 2008;55:124–31. doi:10.2344/0003-3006-55.4.124.

Beckman NJ, Zacny JP, Walker DJ. Within-subject comparison of the subjective and psychomotor effects of a gaseous anesthetic and two volatile anesthetics in healthy volunteers. *Drug Alcohol Depend*. 2006;81:89–95. doi:10.1016/j.drugalcdep.2005.06.002.

Belmaker RH, Agam G. Major depressive disorder. *N Engl J Med*. 2008;358:55–68. doi:10.1056/NEJMr073096.

Bennett M, French C, Schnabel A, Wasiak J, Kranke P, Weibel S. Normobaric and hyperbaric oxygen therapy for the treatment and prevention of migraine and cluster headache (Review). *Cochrane Libr*. 2015. doi:10.1002/14651858.CD005219.pub3. www.cochranelibrary.com.

Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry*. 2000;47:351–4. doi:10.1016/S0006-3223(99)00230-9.

¹ De acordo com Estilo Vancouver

Bernal M, Haro JM, Bernert S, Brugha T, de Graaf R, Bruffaerts R, et al. Risk factors for suicidality in Europe: Results from the ESEMED study. *J Affect Disord*. 2007;101:27–34. doi:10.1016/j.jad.2006.09.018.

Bitterman H. Bench-to-bedside review: Oxygen as a drug. *Crit Care*. 2009;13:205. doi:10.1186/cc7151.

Blacker DE. Psychiatric Rating Scales. In: Sadock BJ, Sadock VA, editors. *Kaplan Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 7th ed. Philadelphia (PA): Wolters Kluwer; 2000.

Bolland RJ, Keller MB. Antidepressants. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB, editors. *Textbook of Psychopharmacology*. 3th ed. Washington (DC): American Psychiatric Publishing Inc.; 2006.

Caddy C, Amit BH, McCloud TL, Rendell JM, Furukawa TA, McShane R, et al. Ketamine and other glutamate receptor modulators for depression in adults (Review). *Cochrane Libr*. 2015;1–3. doi:10.1002/14651858.

Carter JD, Frampton CM, Mulder RT, Luty SE, Joyce PR. The relationship of demographic, clinical, cognitive and personality variables to the discrepancy between self and clinician rated depression. *J Affect Disord*. 2010;124:202–6. doi:10.1016/j.jad.2009.11.011.

Clark MS, Brunik AL. *Handbook of nitrous oxide and oxygen sedation*. 4th ed. St. Louis: Elsevier Inc.; 2015.

Clark MS, Campbell SA, Clark AM. Technique for the administration of nitrous oxide/oxygen sedation to ensure psychotropic analgesic nitrous oxide (PAN) effects. *Int J Neurosci*. 2006;116:871–7. doi:10.1080/00207450600754012.

Collingridge GL, Kehl SJ, McLennan H. Excitatory amino acids in synaptic transmission. *J Physiol*. 1983;334:33–46.

Columbia–Suicide Severity Rating Scale Scoring and Data Analysis Guide [Internet]. [place unknown; publisher unknown]; 2013. Disponível em: <http://cssrs.columbia.edu/wp-content/uploads/ScoringandDataAnalysisGuide-for-Clinical-Trials-1.pdf>.

Cook HL, Newsom RSB, Mensah E, Saeed M, James D, Ffytche TJ. Entonox as an analgesic agent during panretinal photocoagulation. *Br J Ophthalmol*. 2002;86:1107–8.

Cuffel BJ, Azocar F, Tomlin M, Greenfield SF, Busch AB, Croghan TW. Remission, residual symptoms, and nonresponse in the usual treatment of major depression in managed clinical practice. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:397–402. doi:10.4088/JCP.v64n0406.

Davy H. *Researches, chemical and philosophical, chiefly concerning nitrous oxide, or dephlogisticated nitrous air, and its respiration*. London: Bristol; 1800.

Delgado PL. *How antidepressants help depression: Mechanisms of action and clinical*

response. *J Clin Psychiatry*. 2004;65:25–30.

Dohrn CS, Lichtor JL, Coalson DW, Uitvlugt A, de Wit H, Zacny JP. Reinforcing effects of extended inhalation of nitrous oxide in humans. *Drug Alcohol Depend*. 1993;31:265–80.

Domken M, Scott J, Kelly P. What factors predict discrepancies between self and observer ratings of depression? *J Affect Disord*. 1994;31:253–9. doi:10.1016/0165-0327(94)90101-5.

Dulai PS, Gleeson MW, Taylor D, Holubar SD, Buckey JC, Siegel CA. Systematic review: The safety and efficacy of hyperbaric oxygen therapy for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39:1266–75. doi:10.1111/apt.12753.

Dunlop BW, Li T, Kornstein SG, Friedman ES, Rothschild AJ, Pedersen R, et al. Concordance between clinician and patient ratings as predictors of response, remission, and recurrence in major depressive disorder. *J Psychiatr Res*. 2011;45:96–103. doi:10.1016/j.jpsychires.2010.04.032.

Dwyer JM, Duman RS. Activation of mammalian target of rapamycin and synaptogenesis: role in the actions of rapid-acting antidepressants. *Biol Psychiatry*. 2013;73:1189–98. doi:10.1016/j.biopsych.2012.11.011.

Ebmeier KP, Donaghey C, Steele JD. Recent developments and current controversies in depression. *Lancet*. 2006;367:153–67. doi:10.1016/S0140-6736(06)67964-6.

Emmanouil DE, Papadopoulou-Daifoti Z, Hagihara PT, Quock DG, Quock RM. A study of the role of serotonin in the anxiolytic effect of nitrous oxide in rodents. *Pharmacol Biochem Behav*. 2006;84:313–20. doi:10.1016/j.pbb.2006.05.016.

Emmanouil DE, Quock RM. Advances in understanding the actions of nitrous oxide. *Anesth Prog*. 2007;54:9–18. doi:10.2344/0003-3006(2007)54[9:AIUTAO]2.0.CO;2.

Fava M, Kendler KS. Major Depressive Disorder Review. *Neuron*. 2000;28:335–41. doi:http://dx.doi.org.ezproxy.library.ubc.ca/10.1016/S0896-6273(00)00112-4.

Fujinaga M, Maze M. Neurobiology of nitrous oxide-induced antinociceptive effects. *Mol Neurobiol*. 2002;25:167–89.

Furukawa TA, Cipriani A, Atkinson LZ, Leucht S, Ogawa Y, Takeshima N, et al. Placebo response rates in antidepressant trials: a systematic review of published and unpublished double-blind randomised controlled studies. *The Lancet Psychiatry*. 2016;3:1059–66. doi:10.1016/S2215-0366(16)30307-8.

Gillman MA, Lichtigfeld FJ. Enlarged double-blind randomised trial of benzodiazepines against psychotropic analgesic nitrous oxide for alcohol withdrawal. *Addict Behav*. 2004;29:1183–7. doi:10.1016/j.addbeh.2004.03.015.

Gillman MA, Lichtigfeld FJ, Harker N. Psychotropic analgesic nitrous oxide for acute cocaine withdrawal in man. *Int J Neurosci*. 2006;116:847–57. doi:10.1080/00207450600754038.

Global Burden of Disease 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390:1260–344. doi:10.1016/S0140-6736(17)32130-X.

Gomes-Oliveira MH, Gorenstein C, Neto FL, Andrade LH, Wang YP. Validation of the Brazilian Portuguese Version of the Beck Depression Inventory-II in a community sample. *Rev Bras Psiquiatr*. 2012;34:389–94. doi:10.1016/j.rbp.2012.03.005.

Greenberg PE, Fournier AA, Sisitsky T, Pike CT, Kessler RC. The economic burden of adults with major depressive disorder in the United States (2005 and 2010). *J Clin Psychiatry*. 2015;76:155–62. doi:10.4088/JCP.14m09298.

Grigg JR. Nitrous oxide mood disorder†. *J Psychoactive Drugs*. 1988;20:449–50. doi:10.1080/02791072.1988.10472517.

Guimarães FS. Medicamentos utilizados no tratamento dos transtornos afetivos. In: Graeff FG, Guimarães FSG, editors. *Fundamentos de Psicofarmacologia*. 2a. ed. São Paulo: Atheneu; 2012.

Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1960;56. doi:10.1136/jnnp.23.1.56.

Harding TA, Gibson JA. The use of inhaled nitrous oxide for flexible sigmoidoscopy: a placebo-controlled trial. *Endoscopy*. 2000;32:457–60. doi:10.1055/s-2000-652.

Harmer CJ, Duman RS, Cowen PJ. How do antidepressants work? New perspectives for refining future treatment approaches. *The Lancet Psychiatry*. 2017;4:409–18. doi:10.1016/S2215-0366(17)30015-9.

Hennequin M, Collado V, Faulks D, Koscielny S, Onody P, Nicolas E. A clinical trial of efficacy and safety of inhalation sedation with a 50% nitrous oxide/oxygen premix (Kalinox™) in general practice. *Clin Oral Investig*. 2012;16:633–42. doi:10.1007/s00784-011-0550-y.

Jevtović-Todorović V, Todorović SM, Mennerick S, Powell S, Dikranian K, Benshoff N, et al. Nitrous oxide (laughing gas) is an NMDA antagonist, neuroprotectant and neurotoxin. *Nature*. 1998;4:460–3.

Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: Section 3. Pharmacological treatments. *Can J Psychiatry*. 2016;61:540–60. doi:10.1177/0706743716659417.

Kessler RC. The costs of depression. *Psychiatr Clin North Am*. 2012;35:1–14. doi:10.1016/j.psc.2011.11.005.

Kessler RC, Sampson NA, Berglund P, Gruber MJ, Al-Hamzawi A, Laura Andrade. Anxious and non-anxious major depressive disorder in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2015;24:210–26. doi:10.1017/S2045796015000189.

Lam RW, McIntosh D, Wang J, Enns MW, Kolivakis T, Michalak EE, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: Section 1. Disease burden and principles of care. *Can J Psychiatry.* 2016;61:510–23. doi:10.1177/0706743716659416.

Lepine BA, Moreno RA, Campos RN, Couttolenc BF. Treatment-resistant depression increases health costs and resource utilization. *Rev Bras Psiquiatr.* 2012;34:379–88. doi:10.1016/j.rbp.2012.05.009.

Likis FE, Andrews JC, Collins MR, Lewis RM, Seroogy JJ, Starr SA, et al. Nitrous oxide for the management of labor pain: a systematic review. *Anesth Analg.* 2014;118:153–67. doi:10.1213/ANE.0b013e3182a7f73c.

Maroco J. *Análise estatística com utilização do SPSS.* 3a. ed. Lisboa: 2007.

Marsden WN. Synaptic plasticity in depression: Molecular, cellular and functional correlates. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry.* 2013;43:168–84. doi:10.1016/j.pnpbp.2012.12.012.

Masood J, Shah N, Lane T, Andrews H, Simpson P, Barua JM. Nitrous oxide (Entonox) inhalation and tolerance of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a double-blind randomized controlled study. *J Urol.* 2002;168:116–20; discussion 120.

Mennerick S, Jevtovic-Todorovic V, Todorovic SM, Shen W, Olney JW, Zorumski CF. Effect of nitrous oxide on excitatory and inhibitory synaptic transmission in hippocampal cultures. *J Neurosci.* 1998;18:9716–26.

Meskine N, Vullierme M-P, Zappa M, d'Assignies G, Sibert A, Vilgrain V. Evaluation of analgesic effect of equimolar mixture of oxygen and nitrous oxide inhalation during percutaneous biopsy of focal liver lesions. *Acad Radiol.* 2011;18:816–21. doi:10.1016/j.acra.2011.01.025.

Milne B. Nitrous oxide (laughing gas) inhalation as an alternative to electroconvulsive therapy. *Med Hypotheses.* 2010;74:780–1. doi:10.1016/j.mehy.2009.11.021.

Moreno RA, Moreno DH. Anexo II Guia da entrevista estruturada para a escala para avaliação de depressão de Hamilton. In: Gorenstein C, Andrade LHSG, Zuardi AW, editores. *Escalas de avaliação clínica em psiquiatria e psicofarmacologia.* São Paulo: Lemos; 2000, p. 69–75.

Murrough JW, Soleimani L, Dewilde KE, Collins KA, Lapidus KA, Iacoviello BM, et al. Ketamine for rapid reduction of suicidal ideation: A randomized controlled trial. *Psychol Med.* 2015;45:3571–80. doi:10.1017/S0033291715001506.

Nagele P, Duma A, Kopec M, Gebara MA, Parsoei A, Walker M, et al. Nitrous oxide for

treatment-resistant major depression: A proof-of-concept trial. *Biol Psychiatry*. 2015;78:10–8. doi:10.1016/j.biopsych.2014.11.016.

Nagele P, Zorumski CF, Conway C. Exploring nitrous oxide as treatment of mood disorders: Basic concepts. *J Clin Psychopharmacol*. 2018;38:144–8. doi:10.1097/JCP.0000000000000837.

Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. Neurobiology of depression. *Neuron*. 2002;34:13–25. doi:10.1016/S0896-6273(02)00653-0.

Newport DJ, Carpenter LL, McDonald WM, Potash JB, Tohen M, Nemeroff CB. Ketamine and other NMDA antagonists: Early clinical trials and possible mechanisms in depression. *Am J Psychiatry*. 2015;172:950–66. doi:10.1176/appi.ajp.2015.15040465.

Niciu MJ, Henter ID, Luckenbaugh DA, Zarate CA, Charney DS, Gov MN. Glutamate receptor antagonists as fast-acting therapeutic alternatives for the treatment of depression: Ketamine and other compounds. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2014;54:119–39. doi:10.1146/annurev-pharmtox-011613-135950.

Niciu MJ, Ionescu DF, Richards EM, Zarate CA. Glutamate and its receptors in the pathophysiology and treatment of major depressive disorder. *J Neural Transm*. 2013;121:907–24. doi:10.1007/s00702-013-1130-x.

Ozawa S, Kamiya H, Tsuzuki K. Glutamate receptors in the mammalian central nervous system. *Prog Neurobiol*. 1998;54:581–618. doi:S0301-0082(97)00085-3 [PII].

Parlow JL, Milne B, Tod DA, Stewart GI, Griffiths JM, Dudgeon DJ. Self-administered nitrous oxide for the management of incident pain in terminally ill patients: A blinded case series. *Palliat Med*. 2005;19:3–8. doi:10.1191/0269216305pm958oa.

Pema PJ, Horak HA, Wyatt RH. Myelopathy caused by nitrous oxide toxicity. *Am J Neuroradiol*. 1998;19:894–6.

Pilc A, Wierońska JM, Skolnick P. Glutamate-based antidepressants: Preclinical psychopharmacology. *Biol Psychiatry*. 2013;73:1125–32. doi:10.1016/j.biopsych.2013.01.021.

Plafki C, Peters P, Almeling M, Welslau W, Busch R. Complications and side effects of hyperbaric oxygen therapy. *Aviat Sp Environ Med*. 2000;71:119–24.

Posner K, Brent D, Lucas C, Gould M, Stanley B, Brown G, et al. Escala de avaliação do risco de suicídio de Columbia (C-SSRS) - Base de partida/Versão de triagem. © 2008, 2009.

Posner K, Brown GK, Stanley B, Brent DA, Yershova K V., Oquendo MA, et al. The Columbia–Suicide Severity Rating Scale: Initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults. *Am J Psychiatry*. 2011;168:1266–77. doi:10.1176/appi.ajp.2011.10111704.The.

Randomization.com [homepage on the internet]. Dallal GE. [place unknown; publisher

unknown]: 2013 [acessado 6 abr. 2016]. Disponível em: <http://www.randomization.com>.

Ranft A, Kurz J, Becker K, Dodt HU, Zieglgänsberger W, Rammes G, et al. Nitrous oxide (N₂O) pre- and postsynaptically attenuates NMDA receptor-mediated neurotransmission in the amygdala. *Neuropharmacology*. 2007;52:716–23. doi:10.1016/j.neuropharm.2006.09.021.

Sanacora G, Zarate CA, Krystal JH, Manji HK. Targeting the glutamatergic system to develop novel, improved therapeutics for mood disorders. *Nat Rev Drug Discov*. 2008;7:426–37. doi:10.1038/nrd2462.

Sanders RD, Weimann J, Maze M. Biologic effects of nitrous oxide. A mechanistic and toxicologic review. *Anesthesiology*. 2008;109:707–22.

Sethi NK, Mullin P, Torgovnick J, Capasso G. Nitrous oxide “whippit” abuse presenting with cobalamin responsive psychosis. *J Med Toxicol*. 2006;2:71–4.

Sommer N, Romano C, Jevtovic-Todorovic V. Chronic exposure to nitrous oxide increases [3H]MK801 binding in the cerebral cortex, but not in the hippocampus of adult mice. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1053:301–8.

Stoeling RK, Hillier SC. *Pharmacology and physiology in anesthetic practice*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2006.

Sun R, Wq J, Zhang P, Yang K, Jh T, Ma B, et al. Nitrous oxide-based techniques versus nitrous oxide-free techniques for general anaesthesia (Review). *Cochrane Libr*. 2015. doi:10.1002/14651858.CD008984.pub2.www.cochranelibrary.com.

Thomson L, Paton J. Oxygen toxicity. *Paediatr Respir Rev*. 2014;15:120–3. doi:10.1016/j.prrv.2014.03.003.

Trullas R, Skolnick P. Functional antagonists at the NMDA receptor complex exhibit antidepressant actions. *Eur J Pharmacol*. 1990;185:1–10. doi:10.1016/0014-2999(90)90204-

J.Tym MKP, Alexander J. Nitrous oxide induced manic relapse. *Aust N Z J Psychiatry*. 2011;45:1002. doi:10.3109/00048674.2011.580454.

Vilela JAA, Crippa JAS, Del-Ben CM, Loureiro SR. Reliability and validity of a Portuguese version of the Young Mania Rating Scale. *Brazilian J Med Biol Res*. 2005;38:1429–39. doi:10.1590/S0100-879X2005000900019.

Williams NR, Heifets BD, Blasey C, Sudheimer K, Pannu J, Pankow H, et al. Attenuation of antidepressant effects of ketamine by opioid receptor antagonism. *Am J Psychiatry*. 2018;appi.ajp.2018.1. doi:10.1176/appi.ajp.2018.18020138.

Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry*. 1978;133:429–35.

Zacny JP, Sparacino G, Hoffmann P, Martin R, Lichtor JL. The subjective, behavioral and cognitive effects of subanesthetic concentrations of isoflurane and nitrous oxide in healthy

volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*. 1994;114:409–16.

Zarate CA, Machado-Vieira R. Potential pathways involved in the rapid antidepressant effects of nitrous oxide. *Biol Psychiatry*. 2015;78:2–4. doi:10.1016/j.biopsych.2015.04.007.

APÊNDICE A

Pré-triagem para Estudo “Efeitos da adição de óxido nitroso ao tratamento com inibidores seletivos de recaptação de serotonina no transtorno depressivo maior”.

Nossa pesquisa tem como objetivo avaliar se o gás óxido nitroso tem efeito nos sintomas depressivos quando **associado** aos antidepressivos atuais.

A pesquisa é realizada no **Hospital das Clínicas de RIBEIRÃO PRETO** durante **4 semanas seguidas**. Se você mora em OUTRA CIDADE talvez fique um pouco complicado para participar, pois necessitará que você compareça ao HC de Ribeirão Preto 9 VEZES.

PRIMEIRO DIA: é uma ENTREVISTA para conclusão da triagem, solicitar exame de sangue e esclarecer alguma dúvida que você ainda tenha sobre a pesquisa. **Apenas se você preencher todos os critérios necessários para participação no estudo, você fará as 8 SESSÕES do estudo.**

8 SESSÕES: são realizadas individualmente com cada voluntário DUAS VEZES POR SEMANA em DIAS FIXOS (por exemplo, às segundas e sextas), durante 4 SEMANAS SEGUIDAS. **Cada sessão dura de 2 a 3 HORAS.**

Os voluntários são divididos em DOIS GRUPOS através de “sorteio” feito por programa de computador:

-GRUPO I: receberá gás contendo ÓXIDO NITROSO 50% nas 8 sessões;

-GRUPO II: receberá gás que NÃO contém medicação (PLACEBO, que é oxigênio 100%) nas 8 sessões.

Nem o voluntário nem a pesquisadora saberão qual gás está sendo dado, até que todos os voluntários finalizem o estudo.

Em cada sessão, o voluntário recebe através de uma MÁSCARA NO NARIZ gás contendo **OU O ÓXIDO NITROSO 50% OU O PLACEBO** durante 60 MINUTOS. Antes e depois de receber o gás, o voluntário RESPONDE QUESTIONÁRIOS sobre sintomas psiquiátricos. **NÃO É NECESSÁRIO INTERNAÇÃO.**

OBSERVAÇÃO IMPORTANTE: **após a conclusão das sessões**, todos os voluntários continuarão com o seguimento psiquiátrico que já faziam antes.

Como nosso estudo envolve vários critérios, fazemos uma pré-triagem através do e-mail para acelerar o processo.

Caso se interesse em participar após ter lido as informações, por favor, responda os critérios abaixo:

1- Você tem diagnóstico de depressão feito por um psiquiatra?

2- Tem idade entre 18 e 65 anos? Qual a sua idade?

- 3- Você mantém sintomas depressivos nas últimas duas semanas, na maior parte do tempo?
- 4- Você está tomando algum medicamento psicotrópico (antidepressivos, antipsicóticos, calmantes ou estabilizadores de humor)? Se sim, quais medicamentos e quais as doses?
- 5- Você está tomando os mesmos medicamentos nas mesmas doses há mais de 4 semanas seguidas diariamente?
- 6- Você começou alguma psicoterapia (acompanhamento psicológico) recentemente? Se sim, há quanto tempo?
- 7- Você tem (se souber) algum destes transtornos:
- Transtorno Bipolar;
 - Esquizofrenia;
 - Transtorno Esquizaafetivo;
 - Transtorno Obsessivo Compulsivo;
 - Transtorno de Personalidade Borderline;
 - Transtorno de Ansiedade Generalizada?
- 8- Se você é mulher, sabe se esta grávida (será feito teste de gravidez de urina no dia do teste em caso de positivo a voluntária será excluída do estudo)? Ou então, está amamentando?
- 9- Você utiliza alguma droga ilícita ou bebida alcoólica?
- 10- Você é fumante?
- 11- Você tem alguma doença pulmonar devido ao cigarro (doença pulmonar obstrutiva crônica - DPOC)?
- 12- Você tem necessidade de fazer reposição de vitamina B12 ou de ácido fólico?
- 13- Você tem alguma doença clínica conhecida? Se sim, quais doenças?
- 14- Você respira bem pelo nariz?

Muito obrigada pelo interesse,

Aguardo suas respostas e fico disponível para qualquer dúvida,

Mara R Crisóstomo Guimarães
Psiquiatra
Mestranda no HC FMRP-USP

APÊNDICE B

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Voluntário portador de depressão

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

NOME DA PESQUISA: Efeitos da adição de óxido nítrico ao tratamento com inibidores seletivos de recaptação de serotonina no transtorno depressivo maior.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Mara Rocha Crisóstomo Guimarães

CRM-SP: 147.734

Email: maracrisostomo@yahoo.com.br

Endereço: Avenida Bandeirantes, 3900. Ribeirão Preto-SP. CEP: 14049-900

Fone: Laboratório de Psicofarmacologia: (16) 3602-2703 / Comitê de Ética em Pesquisa: (16) 3602-2228 / Para horários não comerciais: (11) 98206-5639 (pesquisador responsável)

Você, como paciente dos Ambulatórios de Psiquiatria do Hospital das Clínicas (HCFMRP-USP), está sendo convidado a participar de uma pesquisa científica. Antes que você decida, é importante que entenda porque esta pesquisa está sendo feita e o que significa participar dela. É também muito importante que você saiba que o tratamento que você faz e as medicações que você vem tomando não serão mudados em nenhum momento por causa dessa pesquisa. Suas informações pessoais também serão mantidas em sigilo. Caso não aceite participar dessa pesquisa, seu acompanhamento em nosso serviço continuará sendo o mesmo, sem nenhum prejuízo.

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 tenha alguma dúvida durante a leitura, não se envergonhe em perguntar para o pesquisador. Leve o tempo que for necessário para tomar sua decisão se irá participar ou não deste estudo.

1. Justificativa e objetivo da pesquisa:

Alguns estudos em seres humanos têm mostrado que um remédio que age no cérebro de forma diferente dos remédios que já são usados para tratar a depressão pode melhorar os sintomas da doença de maneira mais rápida. O óxido nítrico, que é um gás utilizado há muitos anos para anestesia, também age dessa forma diferente e é mais fácil de ser usado, mais barato e tem menos efeitos colaterais do que outras medicações que vêm sendo testadas. Este estudo irá avaliar a ação deste outro remédio, o óxido nítrico, através da aplicação de escalas e exames.

2. Procedimentos que serão utilizados:

A pesquisa contará com a participação de 30 pessoas que tem o diagnóstico de depressão. Os participantes serão divididos por sorteio em dois grupos: Grupo I – 15 pessoas

que receberão o gás óxido nitroso (medicação) e Grupo II – 15 pessoas que receberão oxigênio sem medicação (placebo). Caso concorde em participar, você fará parte de um desses dois grupos e irá fazer um tratamento com a medicação ou com o placebo duas vezes por semana, durante quatro semanas seguidas. A pessoa que ficará responsável por dar o remédio para você será um médico anestesista da nossa equipe. Nem o pesquisador e nem você saberão qual gás você está respirando até que o estudo tenha terminado, somente o anestesista saberá. Isso é importante para que você e o pesquisador não sejam influenciados pelos efeitos esperados da medicação. O tratamento será feito da seguinte forma: na Enfermaria de Psiquiatria do HCFMRP-USP, onde existe um leito separado para pesquisa, você irá primeiro responder quatro questionários de avaliação psiquiátrica (3 deles serão com perguntas feitas pelo pesquisador e 1 deles você mesmo irá ler e marcar as respostas que melhor explicam como você se sente. Caso tenha dificuldades para ler ou entender estes questionários, o pesquisador responsável irá ajudar você e tirar suas dúvidas). Essa etapa dura cerca de 40 minutos. Em seguida, o pesquisador irá colocar uma pequena máscara de borracha no seu nariz, que fica fixa com um elástico passado pela sua cabeça, por onde você irá respirar gás óxido nitroso (medicação) ou placebo (oxigênio sem medicação) durante uma hora. Lembre-se: você não será internado, apenas irá para a enfermaria para realizar o procedimento. Durante toda a sessão, o pesquisador e o anestesista ficarão com você e acompanharão sua pressão arterial, batimentos cardíacos e o nível de oxigênio no sangue através de aparelhos simples e que não utilizam agulhas nem outros procedimentos dolorosos. O óxido nitroso não faz você dormir e nem causa sono. Depois de uma hora respirando com a máscara, nós iremos retirá-la e você responderá os mesmos questionários do início da sessão. Depois de mais uma hora em observação, você poderá retornar para casa.

É importante deixar claro que o tempo da pesquisa não irá influenciar no seu tratamento e que se seu médico do ambulatório quiser mudar sua medicação ou houver necessidade de internação, você poderá sair do estudo a qualquer momento. O pesquisador não irá modificar o tratamento que você está fazendo, apenas acrescentará o óxido nitroso. Como você já é paciente dos Ambulatório de Psiquiatria do HCFMRP-USP, seu seguimento não será prejudicado e continuará normalmente.

Após as quatro semanas de duração do estudo, o tratamento com o óxido nitroso terá que ser interrompido mesmo que você tenha apresentado melhora, pois ainda não é um tratamento certificado para depressão.

Você fará também um exame do cérebro chamado ressonância nuclear magnética funcional ou só ressonância, como as pessoas costumam dizer. Este exame será feito duas vezes: a primeira antes de começar o uso da medicação e a segunda após as 4 semanas do tratamento. É importante esclarecer que esse exame não precisa injetar qualquer substância no seu sangue e não utiliza radiação. Os motivos que impedem uma pessoa de realizá-lo são semelhantes aos da ressonância nuclear magnética comum, como o uso de marcapassos. Todo paciente será submetido às perguntas padrões do hospital antes da realização do exame para saber se pode fazê-lo sem riscos à saúde. Esse exame dura cerca de 35 minutos e você também pode pedir para sair da máquina se não estiver se sentindo bem. O exame também será realizado no HCFMRP-USP, mas no setor de Radiologia ao invés da enfermaria de

psiquiatria, e o pesquisador irá lhe informar antes do dia do exame como chegar até lá. Nos dias em que você vier fazer os exames, você receberá R\$25,00 para auxiliar nos gastos com transporte e alimentação.

3. Desconfortos e riscos esperados:

A medicação (gás óxido nitroso) que você receberá é utilizada com segurança pelos médicos e dentistas há muitos anos para anestesia. Apesar disto, como a maioria dos medicamentos, ela pode ter alguns efeitos colaterais, principalmente náuseas e vômitos. A maioria das pessoas tem poucos efeitos colaterais e não sente nada de ruim com a medicação. De qualquer forma, o pesquisador responsável estará atento a qualquer desconforto que você venha a sentir. Se necessário, você será atendido pelo pesquisador responsável, que é médico, ou orientado sobre a conduta mais adequada.

Para receber a medicação, será necessário ficar com a máscara no nariz por uma hora seguida e isso pode lhe incomodar. Se isso acontecer, você pode pedir ao pesquisador para retirar a máscara e o procedimento será interrompido. Podemos conversar sobre se você realizará o procedimento em outro dia ou se irá preferir sair do estudo.

No exame de ressonância, você deverá permanecer deitado sem se movimentar por cerca de 35 minutos para podermos avaliar o funcionamento de seu cérebro. Algumas pessoas podem se sentir desconfortáveis dentro do aparelho, que é muito "fechado". Além disso, a máquina faz um barulho constante e alto durante o exame, que também pode ser incômodo. Se você se sentir mal, você poderá pedir para sair da máquina através de um botão que ficará na sua mão durante todo o exame.

Caso você sinta qualquer desconforto (seja durante a ressonância, durante os testes ou durante a administração da medicação, por efeitos colaterais ou desconforto com a máscara), suspendemos o procedimento que estiver sendo feito a qualquer momento e podemos conversar sobre se você realizará o procedimento em outro dia ou se irá preferir sair do estudo, sem qualquer alteração no seu acompanhamento normal no HC. Lembre-se: você terá a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo sem que isso lhe traga qualquer prejuízo.

Caso você se interesse, os resultados dos seus exames e da pesquisa serão fornecidos, assim que disponíveis.

4. Benefícios que se pode obter:

O esclarecimento de como o óxido nitroso age no cérebro, e se é capaz de reduzir sintomas em pessoas com diagnóstico semelhante ao seu (transtorno depressivo maior), poderão aumentar o nosso entendimento dos seus potenciais efeitos benéficos e fornecer uma base científica para novos usos da medicação na medicina. Além disso, você poderá se sentir melhor com a medicação devido à redução dos sintomas.

Tendo recebido as informações acima e ciente dos seus direitos abaixo relacionados, você concorda em participar com:

1. A garantia de receber a resposta a qualquer pergunta ou o esclarecimento a qualquer dúvida acerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros, relacionados com a pesquisa e o tratamento a que será submetido;
2. A liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar no estudo sem que isso traga prejuízo à continuidade do seu cuidado e tratamento;
3. A segurança de que não será identificado e que será mantido o caráter confidencial da informação relacionada com a sua privacidade;
4. O compromisso de receber informação atualizada durante o estudo, ainda que esta possa afetar sua vontade de continuar participando;
5. A garantia de acesso aos resultados;
6. A garantia de receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, assinado e rubricado em todas as páginas por você e pelo pesquisador;
7. A disponibilidade de tratamento médico e a indenização que legalmente teria direito, em caso de danos que a justifiquem, diretamente causados pela pesquisa e;
8. Que se existirem gastos adicionais estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

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

Ribeirão Preto, ____/____/____

Nome do paciente: _____

x _____
Assinatura do paciente

Ribeirão Preto, ____/____/____

Nome do pesquisador: _____

x _____
Assinatura do pesquisador responsável

ANEXO A

GUIA DA ENTREVISTA ESTRUTURADA PARA A ESCALA PARA AVALIAÇÃO DE DEPRESSÃO DE HAMILTON

Moreno RA, Moreno DH. Escalas de avaliação para depressão de Hamilton (HAM-D) e Montgomery-Asberg (MADRS). In: Gorenstein C, Andrade LHS, Zuardi AW. Escalas de avaliação clínica em psiquiatria e psicofarmacologia. São Paulo: Lemos, 2000. p. 71-87.

Introdução

Gostaria de lhe fazer algumas perguntas sobre a última semana. Como você tem se sentido desde a última (dia da semana)? Se paciente ambulatorial: você tem trabalhado? Se não: especifique por que não?

1 - Como tem estado seu humor na última semana?

Você tem se sentido para baixo ou deprimido?

Triste? Sem esperança?

Na última semana, com que frequência você se sentiu (utilize a palavra referida pelo paciente)? Todos os dias? O dia inteiro?

Você tem chorado?

HUMOR DEPRESSIVO (tristeza, desesperança, desamparo, inutilidade)

0 () Ausente.

1 () Sentimentos relatados somente se perguntados.

2 () Sentimentos relatados espontaneamente, com palavras.

3 () Comunica os sentimentos não com palavras, isto é, com a expressão facial; a postura, a voz e a tendência ao choro.

4 () O paciente comunica quase exclusivamente esses sentimentos, tanto em seu relato verbal como na comunicação não-verbal.

Se pontuou de 1-4, pergunte: há quanto tempo você tem se sentido dessa maneira?

2 - Você tem se sentido especialmente autocrítico nesta última semana, sentindo que fez coisas erradas ou decepcionou outras pessoas?

SE SIM: Quais foram esses pensamentos?

Você tem se sentido culpado em relação a coisas que fez ou não fez?

Você tem pensado que, de alguma forma, você é responsável pela sua depressão?

Você sente que está sendo punido ficando doente?

SENTIMENTOS DE CULPA

0 () Ausente.

1 () Auto-recriminação, acha que decepcionou outras pessoas.

2 () Idéias de culpa ou ruminções de erros ou ações pecaminosas (más) no passado.

3 () Paciente acha que a doença atual é uma punição (castigo). Delírio de culpa.

4 () Ouve vozes que o acusam ou denunciam e/ou tem alucinações visuais ameaçadoras.

3 - Nesta última semana, você teve pensamentos de que não vale a pena, viver ou que você estaria melhor morto? Ou pensamentos de se machucar ou até de se matar?

SE SIM: O que você tem pensado sobre isso? Você já se machucou?

SUICÍDIO

0 () Ausente.

1 () Acha que não vale a pena viver.

2 () Deseja estar morto ou pensa em um.

3 () Idéias ou atitudes suicidas.

4 () Tentativas de suicídio.

4 - Como tem sido seu sono na última semana?

Você teve alguma dificuldade em iniciar o sono? Após se deitar, quanto tempo levava para conseguir dormir?

Em quantas noites nesta última semana você teve problemas para iniciar o sono?

INSÔNIA INICIAL

0 () Sem dificuldades para iniciar o sono.

1 () Queixa de dificuldade ocasional para iniciar o sono, ou seja, mais que meia hora.

2 () Queixa-se de dificuldade para iniciar o sono todas as noites.

5 - Durante esta última semana, você tem acordado no meio da noite?

SE SIM: Você sai da cama? O que você faz? (somente vai ao banheiro?)

Quando volta para a cama, você volta a dormir logo?

Você sente que seu sono é agitado ou perturbado em algumas noites?

INSÔNIA INTERMEDIÁRIA

0 () Sem dificuldade.

1 () Queixa-se de agitação e perturbação durante a noite.

2 () Acorda durante a noite - qualquer saída da cama (exceto por motivos de necessidade fisiológica).

6 - A que horas você tem acordado pela manhã na última semana?

Se cedo: Acorda com despertador ou sozinho? A que horas você normalmente acorda (ou seja, antes de ficar deprimido)?

INSÔNIA TARDIA

0 () Sem dificuldade.

1 () Acorda durante a madrugada, mas volta a dormir.

2 () Não consegue voltar a dormir se levantar da cama durante a noite.

7 - Como você tem passado seu tempo na última semana (quando não está no trabalho)? Você se sente interessado em fazer (essas atividades) ou você tem de se forçar?

Você parou de fazer atividades que costumava fazer? SE SIM: Por quê?

Há alguma coisa que você aguarda ansiosamente?

(no seguimento): Seu interesse voltou ao normal?

TRABALHO E ATIVIDADES

0 () Sem dificuldades.

1 () Pensamentos e sentimentos de incapacidade, fadiga ou fraqueza, relacionado a atividades, trabalho ou passatempos.

2 () Perda de interesse em atividades, passatempos ou trabalho, quer relatado diretamente pelo paciente, quer indiretamente por desatenção, indecisão ou vacilação (sente que precisa se esforçar para o trabalho ou atividades).

3 () Diminuição no tempo gasto em atividades ou queda de produtividade. No hospital, o paciente se ocupa por menos de três horas por dia em atividades (trabalho hospitalar ou passatempos), com exceção das tarefas rotineiras da enfermaria.

4 () Parou de trabalhar devido à doença atual. No hospital, sem atividades, com exceção das tarefas rotineiras da enfermaria, ou se não consegue realizá-las sem ajuda.

8 - Avaliação baseada na observação durante a entrevista.

RETARDO (lentificação do pensamento e da fala, dificuldade de concentração, diminuição da atividade motora)

0 () Pensamento e fala normal.

1 () Lentificação discreta à entrevista.

2 () Lentificação óbvia durante à entrevista.

3 () Entrevista difícil.

4 () Estupor completo.

9 - Avaliação baseada na observação durante a entrevista.

AGITAÇÃO

- 0 () Nenhuma.
- 1 () Inquietação.
- 2 () Mexe as mãos, cabelos, etc.
- 3 () Movimenta-se bastante, não consegue permanecer sentado durante a entrevista.
- 4 () Retorce as mãos róí as unhas, puxa os cabelos, morde os lábios.

10 - Você tem se sentido especialmente tenso ou irritado nesta última semana?

Você tem estado preocupado com coisas pouco importantes, com as quais normalmente não se preocuparia? SE SIM: Com o que, por exemplo?

ANSIEDADE PSÍQUICA

- 0 () Sem dificuldade.
- 1 () Tensão e irritabilidade subjetivas.
- 2 () Preocupa-se com trivialidades.
- 3 () Atitude apreensiva aparente no rosto ou na fala.
- 4 () Paciente expressa medo sem ser perguntado.

11 - Na última semana, você sofreu de alguns dos seguintes sintomas físicos?

Leia a lista, parando após cada sintoma para resposta.

O quanto esses sintomas o incomodaram na última semana? Quão intensos foram?

Quanto tempo ou com que freqüência os teve?

Nota: não considerar se claramente relacionados à medicação (por exemplo, boca seca e imipramina)

ANSIEDADE-SOMÁTICA

Concomitantes fisiológicos da ansiedade, como: .

- () GI: boca seca, flatulência, indigestão, diarréias, cólicas, eructações.
- () CV: palpitação, cefaléias.
- () Respiratórios: hiperventilação, suspiros.
- () Ter de urinar freqüentemente.
- () Sudorese.

- 0 () Ausente.
- 1 () Duvidosos ou trivial: sintomas menores, relatados quando questionados.
- 2 () Leve: paciente descreve espontaneamente os sintomas, que não são acentuados ou incapacitantes.
- 3 () Moderada: mais que 2 sintomas e com maior freqüência. São acompanhados de estresse

subjetivo e prejudicam o funcionamento normal.

4 () Grave: numerosos sintomas, persistentes e incapacitantes na maior parte do tempo, ou ataques de pânico quase diariamente.

12 - Como tem estado seu apetite nesta última semana? (Como se compara ao seu apetite habitual?) Você tem tido de se forçar a comer?

As outras pessoas têm de insistir para você comer?

SINTOMAS SOMÁTICOS – GASTRINTESTINAIS

0 () Nenhum.

1 () Perda de apetite, mas come sem necessidade de insistência.

2 () Dificuldade para comer se não insistirem.

13 - Como tem estado sua "energia" nesta última semana? Você se sente cansado o tempo todo?

Nesta última semana, você teve dor nas costas, dor de cabeça ou dor muscular?

Nesta última semana, você tem sentido um peso nos membros, nas costas ou na cabeça?

SINTOMAS SOMÁTICOS – GERAIS

0 () Nenhum.

1 () Peso em membros, costas ou cabeça; dor nas costas, cabeça ou muscular. Perda de energia e fadigabilidade.

2 () Qualquer sintoma bem caracterizado e nítido.

14 - Como tem estado seu interesse por sexo nesta semana? (não estou lhe perguntando sobre seu desempenho sexual, mas sobre seu interesse por sexo, isto é, o quanto você tem pensado nisso?)

Houve alguma mudança em seu interesse por sexo (relação à época em que você não estava deprimido)?

Isso é algo em que você tem pensado muito? Se não: isso é pouco habitual para você?

SINTOMAS GENITAIS (como perda de libido, distúrbios menstruais)

0 () Ausentes.

1 () Leves ou infrequentes: perda de libido, desempenho sexual prejudicado.

2 () Óbvio e graves: perda completa do interesse sexual.

15 - Na última semana, quanto seus pensamentos têm focalizado na sua saúde física ou no funcionamento de seu corpo (comparado ao seu pensamento habitual)

Você se queixa muito de sintomas físicos?

Você tem-se deparado com situações em que pede ajuda para fazer coisas que poderia fazer sozinho?

SE SIM: Como o que, por exemplo? Com que frequência isso tem ocorrido?

HIPOCONDRIA

0 () Ausente.

1 () Auto-observação aumentada (com relação ao Corpo).

2 () Preocupação com a saúde.

3 () Queixas freqüentes, pedidos de ajuda, etc.

4 () Delírios hipocondríacos.

16 - Você perdeu algum peso desde que essa (DEPRESSÃO) começou? SE SIM: Quanto? SE INCERTO: Você acha que suas roupas estão mais folgadas?

NO SEGUIMENTO: Você voltou a ganhar peso?

PERDA DE PESO (desde o início da doença ou última avaliação):

0 () Sem Perda de peso ou perda de peso NÃO causada pela doença atual.

1 () Perda de peso provavelmente causada pela doença atual. Perda de menos de meio quilo .

2 () Perda de peso definitivamente causada pela doença atual. Perda de meio quilo ou mais.

17 - Avaliação baseada na observação

CRÍTICA (CONSCIÊNCIA DA DOENÇA)

0 () Reconhece estar deprimido e doente OU não estar deprimido no momento.

1 () Reconhece estar, mas atribui a causa a má alimentação, ao clima, ao excesso de trabalho, a um vírus, à necessidade de descanso, etc.

2 () Nega estar doente.

ESCORE TOTAL HAM-17 ITENS

TOTAL:

DATA:

NÚMERO

ANEXO B

Inventário de Depressão de Beck II

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Por favor, leia cada uma delas cuidadosamente. Depois, escolha uma frase de cada grupo, a que melhor descreva o modo como você tem se sentido nas **duas últimas semanas, incluindo o dia de hoje**. Faça um círculo em volta do número (0, 1, 2 ou 3), correspondendo à afirmação escolhida em cada grupo. Se mais de uma afirmação em um grupo lhe parece igualmente apropriada, escolha a de número mais alto neste grupo. Verifique se não marcou mais de uma afirmação por grupo, incluindo o item 16 (Alterações no padrão de sono) e o item 18 (Alterações de apetite).

<p>1. Tristeza 0 Não me sinto triste. 1 Eu me sinto triste grande parte do tempo. 2 Estou triste o tempo todo. 3 Estou tão triste ou tão infeliz que não consigo suportar.</p> <p>2. Pessimismo 0 Não estou desanimado(a) a respeito do meu futuro. 1 Eu me sinto mais desanimado(a) a respeito do meu futuro do que de costume. 2 Não espero que as coisas dêem certo para mim. 3 Sinto que não há esperança quanto ao meu futuro. Acho que só vai piorar.</p> <p>3. Fracasso passado 0 Não me sinto um(a) fracassado(a). 1 Tenho fracassado mais do que deveria. 2 Quando penso no passado, vejo muitos fracassos. 3 Sinto que como pessoa sou um fracasso total.</p> <p>4. Perda de prazer 0 Continuo sentindo o mesmo prazer que sentia com as coisas de que gosto. 1 Não sinto tanto prazer com as coisas como costumava sentir. 2 Tenho muito pouco prazer nas coisas que costumava gostar. 3 Não tenho mais nenhum prazer nas coisas</p> <p>5. Sentimento de culpa 0 Não me sinto particularmente culpado(a). 1 Eu me sinto culpado(a) a respeito de várias coisas que fiz e/ou que deveria ter feito. 2 Eu me sinto culpado(a) a maior parte do tempo. 3 Eu me sinto culpado(a) o tempo todo.</p>	<p>6. Sentimento de punição 0 Não sinto que estou sendo punido(a). 1 Sinto que posso ser punido(a). 2 Eu acho que serei punido(a). 3 Sinto que estou sendo punido(a).</p> <p>7. Auto-estima 0 Eu me sinto como sempre me senti em relação a mim mesmo(a). 1 Perdi a confiança em mim mesmo(a). 2 Estou desapontado(a) comigo mesmo(a). 3 Não gosto de mim.</p> <p>8. Autocrítica 0 Não me critico nem me culpo mais do que o habitual. 1 Estou sendo mais crítico(a) comigo mesmo(a) do que costumava ser. 2 Eu me critico por todos os meus erros. 3 Eu me culpo por tudo de ruim que acontece.</p> <p>9. Pensamentos ou desejos suicidas 0 Não tenho nenhum pensamento de me matar. 1 Tenho pensamentos de me matar, mas não levaria isso adiante. 2 Gostaria de me matar. 3 Eu me mataria se tivesse oportunidade.</p> <p>10. Choro 0 Não choro mais do que chorava antes. 1 Choro mais agora do que costumava chorar. 2 Choro por qualquer coisinha. 3 Sinto vontade de chorar, mas não consigo.</p>
--	---

<p>11. Agitação 0 Não me sinto mais inquieto(a) ou agitado(a) do que me sentia antes. 1 Eu me sinto mais inquieto(a) ou agitado(a) do que me sentia antes. 2 Eu me sinto tão inquieto(a) ou agitado(a) que é difícil ficar parado(a). 3 Estou tão inquieto(a) ou agitado(a) que tenho que estar sempre me mexendo ou fazendo alguma coisa.</p> <p>12. Perda de interesse 0 Não perdi o interesse por outras pessoas ou por minhas atividades. 1 Estou menos interessado pelas outras pessoas ou coisas do que costumava estar. 2 Perdi quase todo o interesse por outras pessoas ou coisas. 3 É difícil me interessar por alguma coisa.</p> <p>13. Indecisão 0 Tomo minhas decisões tão bem quanto antes 1 Acho mais difícil tomar decisões agora do que antes. 2 Tenho muito mais dificuldade em tomar decisões agora do que antes. 3 Tenho dificuldade para tomar qualquer decisão.</p> <p>14. Desvalorização 0 Não me sinto sem valor. 1 Não me considero hoje tão útil ou não me valorizo como antes. 2 Eu me sinto com menos valor quando me comparo com outras pessoas. 3 Eu me sinto completamente sem valor.</p> <p>15. Falta de energia 0 Tenho tanta energia hoje como sempre tive. 1 Tenho menos energia do que costumava ter. 2 Não tenho energia suficiente para fazer muita coisa. 3 Não tenho energia suficiente para nada.</p> <p>16. Alterações no padrão de sono 0 Não percebi nenhuma mudança no meu sono. 1a Durmo um pouco mais do que o habitual. 1b Durmo um pouco menos do que o habitual. 2a Durmo muito mais do que o habitual. 2b Durmo muito menos do que o habitual. 3a Durmo a maior parte do dia. 3b Acordo 1 ou 2 horas mais cedo e não consigo voltar a dormir.</p>	<p>17. Irritabilidade 0 Não estou mais irritado(a) do que o habitual. 1 Estou mais irritado(a) do que o habitual. 2 Estou muito mais irritado(a) do que o habitual. 3 Fico irritado(a) o tempo todo.</p> <p>18. Alterações do apetite 0 Não percebi nenhuma mudança no meu apetite. 1a Meu apetite está um pouco menor do que o habitual. 1b Meu apetite está um pouco maior do que o habitual. 2a Meu apetite está muito menor do que antes. 2b Meu apetite está muito maior do que antes. 3a Não tenho nenhum apetite. 3b Quero comer o tempo todo.</p> <p>19. Dificuldade de concentração 0 Posso me concentrar tão bem quanto antes. 1 Não posso me concentrar tão bem como habitualmente 2 É muito difícil para mim manter a concentração em alguma coisa por muito tempo. 3 Eu acho que não consigo me concentrar em nada.</p> <p>20. Cansaço ou fadiga 0 Não estou mais cansado(a) ou fadigado(a) do que o habitual. 1 Fico cansado(a) ou fadigado(a) mais facilmente do que o habitual. 2 Eu me sinto muito cansado(a) ou fadigado(a) para fazer muitas das coisas que costumava fazer. 3 Eu me sinto muito cansado(a) ou fadigado(a) para fazer a maioria das coisas que costumava fazer.</p> <p>21. Perda de interesse por sexo 0 Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo. 1 Estou menos interessado(a) por sexo do que costumava estar 2 Estou muito menos interessado(a) em sexo agora. 3 Perdi completamente o interesse por sexo</p>
---	---

ANEXO C

ESCALA DE AVALIAÇÃO DO RISCO DE SUICÍDIO DE COLUMBIA (C-SSRS)

Base de partida/Versão de triagem

Versão de 14/01/2009

Posner, K.; Brent, D.; Lucas, C.; Gould, M.; Stanley, B.; Brown, G.; Fisher, P.; Zelazny, J.; Burke, A.; Oquendo, M.; Mann, J.

Aviso:

Esta escala se destina a ser utilizada por indivíduos que receberam treinamento em sua administração. As perguntas contidas na Escala de Avaliação do Risco de Suicídio de Columbia são sugestões de investigação. Acima de tudo, a determinação da presença de ideação ou comportamento suicida depende do julgamento do indivíduo que administra a escala.

*As definições dos eventos com comportamento suicida desta escala são baseadas nas definições utilizadas em **The Columbia Suicide History Form**, desenvolvido por John Mann, MD e Maria Oquendo, MD, Conte Center for the Neuroscience of Mental Disorders (CCNMD), New York State Psychiatric Institute, 1051 Riverside Drive, New York, NY, 10032. (Oquendo M. A., Halberstam B. & Mann J. J., Risk factors for suicidal behavior: utility and limitations of research instruments. In M.B. First [Ed.] Standardized Evaluation in Clinical Practice, págs. 103 -130, 2003.)*

Para a reprodução do C-SSRS entre em contato com Kelly Posner, Ph.D., New York State Psychiatric Institute, 1051 Riverside Drive, New York, New York, 10032; contato para pedidos e treinamento posnerk@nyspi.columbia.edu

© 2008 The Research Foundation for Mental Hygiene, Inc.

C-SSRS Baseline Screening - Brazil/Portuguese - Version of 24 Jul 13 - Mapi.
ID7620 / C-SSRS-Baseline-Screening_AU5.0_por-BR.doc

IDEAÇÃO SUICIDA		
<i>Faça as perguntas 1 e 2. Se as respostas para ambas forem negativas, passe para a seção "Comportamento Suicida". Se a resposta para a pergunta 2 for "sim", faça as perguntas 3, 4 e 5. Se a resposta para a pergunta 1 e/ou 2 for "sim", preencha a seção abaixo "Intensidade da ideação".</i>	Durante a vida - Momento em que ele / ela se sentiu com maior tendência suicida	Últimos ____ meses
1. Desejo de estar morto/a O/A paciente confirma ter pensamentos sobre o desejo de estar morto/a ou de não mais viver ou desejar dormir e nunca mais acordar. <i>Você desejou estar morto/a ou desejou poder dormir e nunca mais acordar?</i> Caso sim, descreva:	Sim Não ☐ ☐	Sim Não ☐ ☐
2. Pensamentos suicidas ativos não-específicos Pensamentos suicidas não-específicos de querer pôr fim à vida / cometer suicídio (p. ex., "Eu pensei em me matar") sem ideia sobre como se matar / métodos associados, intenções ou planos durante o período de avaliação. <i>Você já pensou realmente em se matar?</i> Caso sim, descreva:	Sim Não ☐ ☐	Sim Não ☐ ☐
3. Ideação suicida ativa com algum método (sem plano) sem intenção de agir O/A paciente confirma pensamentos de suicídio e já pensou em pelo menos um método durante o período de avaliação. Isto difere de um plano específico com elaboração de detalhes de hora, lugar ou método (p. ex., pensou no método de se matar, porém sem um plano específico). Inclui pessoas que diriam, "Eu pensei em tomar uma overdose de remédio, mas nunca fiz um plano específico de quando, onde ou como eu a realizaria.....e eu nunca levaria isso adiante". <i>Você tem pensado em como poderia fazer isso?</i> Caso sim, descreva:	Sim Não ☐ ☐	Sim Não ☐ ☐
4. Ideação suicida ativa com alguma intenção de agir, sem plano específico Pensamentos suicidas ativos de se matar e o/a paciente relata ter alguma intenção de pôr esses pensamentos em prática, ao invés de "Eu tenho os pensamentos, mas eu, com certeza, não os levarei adiante". <i>Você teve esses pensamentos e teve alguma intenção de colocá-los em prática?</i> Caso sim, descreva:	Sim Não ☐ ☐	Sim Não ☐ ☐
5. Ideação suicida ativa com plano específico e intenção Pensamentos sobre se matar com detalhes do plano, totalmente ou parcialmente elaborados e o/a paciente tem alguma intenção de executá-lo. <i>Você já começou a elaborar ou já elaborou os detalhes de como se matar? Você pretende executar esse plano?</i> Caso sim, descreva:	Sim Não ☐ ☐	Sim Não ☐ ☐
INTENSIDADE DA IDEAÇÃO		
<i>As seguintes características devem ser avaliadas levando em consideração o tipo de ideação mais intenso (i.e. os itens 1 a 5 da seção anterior, sendo 1 o menos intenso e 5 o mais intenso). Pergunte o momento em que ele / ela estava se sentindo com maior tendência suicida.</i> Durante a vida - Ideação mais intensa: _____ <div style="display: flex; justify-content: space-between; font-size: small;"> Tipo nº (1-5) Descrição da ideação </div> Últimos X meses - Ideação mais intensa: _____ <div style="display: flex; justify-content: space-between; font-size: small;"> Tipo nº (1-5) Descrição da ideação </div>	Mais intensa	Mais intensa
Frequência Quantas vezes você teve esses pensamentos? (1) Menos de uma vez por semana (2) Uma vez por semana (3) 2-5 vezes por semana (4) Todos os dias ou quase todos os dias (5) Muitas vezes por dia	_____	_____
Duração Quando você tem esses pensamentos, quanto tempo eles duram? (1) Passageiros - alguns segundos ou minutos (4) 4-8 horas / a maior parte do dia (2) Menos de 1 hora / algum tempo (5) Mais de 8 horas / persistentes ou contínuos (3) 1-4 horas / muito tempo	_____	_____
Controlabilidade Você pôde / pode parar de pensar em se matar ou de querer morrer se você quisesse / quisesse? (1) É capaz de controlar os pensamentos facilmente (4) Pode controlar os pensamentos com muita dificuldade (2) Pode controlar os pensamentos com pouca dificuldade (5) É incapaz de controlar os pensamentos (3) Pode controlar os pensamentos com alguma dificuldade (0) Não tenta controlar os pensamentos	_____	_____

Atos ou comportamentos preparatórios: Atos ou preparação tendo em vista uma tentativa de suicídio iminente. Isso pode incluir qualquer coisa além de uma verbalização ou pensamento, tal como planejar um método específico (p. ex., comprar pílulas, adquirir uma arma) ou preparar-se para a morte por suicídio (p. ex., desfazer-se de coisas, escrever um bilhete suicida). <i>Você deu algum passo em direção a cometer uma tentativa de suicídio ou a preparar-se para se matar (tal como reunir pílulas, adquirir uma arma, dar pertences de valor ou escrever um bilhete suicida)?</i> Caso sim, descreva:		Sim Não ☐ ☐	Sim Não ☐ ☐
Comportamento suicida: Presença de comportamento suicida durante o período de avaliação.		Sim Não ☐ ☐	Sim Não ☐ ☐
<i>Responder somente para tentativas efetivas</i>		Data da tentativa mais recente:	Data da tentativa mais letal:
Letalidade efetiva / Danos físicos: 0. Ausência de danos físicos ou danos físicos muito leves (escoriações superficiais). 1. Danos físicos leves (p. ex., letargia da fala, queimaduras de primeiro grau, sangramentos leves, entorses). 2. Danos físicos moderados; necessidade de cuidados médicos (p. ex., consciente, porém sonolento/a, um tanto responsivo/a, queimaduras de segundo grau, sangramento de vasos importantes). 3. Danos físicos relativamente graves; necessidade de hospitalização e provavelmente de cuidados intensivos (p. ex., coma com reflexos intactos, queimaduras de terceiro grau em menos de 20% do corpo, perda excessiva de sangue, porém recuperável, fraturas extensas). 4. Danos físicos graves; necessidade de hospitalização com cuidados intensivos (p. ex., coma sem reflexos, queimaduras de terceiro grau em mais de 20% do corpo, perda excessiva de sangue com sinais vitais instáveis, dano maior a regiões vitais). 5. Morte		<i>Inserir código</i> _____	<i>Inserir código</i> _____
Letalidade potencial: Responder somente se letalidade efetiva = 0 Letalidade provável da tentativa efetiva mesmo se não houve nenhum dano físico (os exemplos a seguir, apesar de não apresentarem dano físico efetivo, têm um potencial de letalidade muito elevado: colocou a arma na boca e puxou o gatilho, mas a arma não disparou e por isso não houve dano físico; deitou no trilho do trem com este se aproximando, mas saiu do trilho antes do trem passar). 0 = Comportamento sem probabilidade de acarretar lesão 1 = Comportamento com probabilidade de acarretar lesão, mas não de causar morte 2 = Comportamento com probabilidade de acarretar morte apesar da existência de assistência médica			

ANEXO D

YMRS (*Young Mania Rating Scale*) - ESCALA DE AVALIAÇÃO DE MANIA - EAM

Vilela JAA et al. Braz J Med Biol Res 38(9) 2005

Appendix

Roteiro de entrevista para preenchimento da EAM

Instruções

A entrevista de avaliação para preenchimento da EAM é, *a priori*, não estruturada. As perguntas descritas aqui são APENAS um roteiro para que, na avaliação do paciente maníaco, nenhum dos itens da EAM deixe de ser avaliado. Portanto, o avaliador tem liberdade de realizar outras perguntas que julgar necessárias para avaliação de um determinado item, ou então, omitir outras, se o paciente (ou a observação direta) já tiverem oferecido informações sobre o item a que elas se referem.

As perguntas em parênteses devem ser feitas somente para complementar informações, podendo ser omitidas se o avaliador as julgar desnecessárias para a avaliação do item em questão.

O entrevistador deve julgar as condições do paciente no momento da entrevista, a partir do seu relato, mas privilegiando a observação direta.

Antes de iniciar a entrevista, deve-se observar no prontuário do paciente dados referentes ao seu nome, idade, endereço de moradia, data e hora de entrada no serviço, bem como dados referentes a suas condições sócio-culturais. Além disso, considerar relatos referentes a insônia, comportamento agressivo, agitação, irritabilidade e comportamento sexual inadequado nas últimas 48 h. Essas informações são importantes para avaliação de itens como conteúdo do pensamento (neste caso sempre considerar a condição sócio- cultural do paciente), irritabilidade, atividade psicomotora e interesse sexual, quando o paciente nega alterações. Nesses casos, confrontar gentilmente o paciente e observar suas respostas. Lembrar-se, contudo, que SEMPRE deve ser privilegiada a resposta do paciente e a observação direta.

A escala deve ser pontuada somente após o término da entrevista, e não no decorrer dela. Não é necessário que o paciente tenha todos os itens descritos numa determinada chave de gradação, mas apenas um, o que basta para que esta chave seja marcada. Considerar a alteração que permeia a maior parte da entrevista.

Entrevista

Itens e perguntas-guia

Qual o seu nome completo? E sua idade? Onde você mora? Com quem você mora? Está trabalhando atualmente? (Já trabalhou anteriormente? Em quê?)

11. *Insight*

Quanto tempo faz que você está aqui? Conte-me por que motivo você foi internado. Quando isso começou? O que aconteceu depois? O seu comportamento [jeito de agir ou de ser] tem sido diferente ultimamente? (Como?)

(Você está doente? Quais são os sintomas da sua doença? Tem algum problema na cabeça? Você precisa de tratamento? Precisa tomar remédios?) [Confrontar se necessário]

04. Sono

Ultimamente, você tem sentido dificuldade para dormir? Quantas horas à noite você tem dormido? Quantas horas você normalmente costuma dormir? (Quantas horas a menos você tem dormido?) Ultimamente, você precisa de menos horas de sono para se sentir descansado e bem-disposto? [Confrontar se necessário]

05. Irritabilidade

Nos últimos dias você está impaciente ou irritável com as outras pessoas? (As pessoas tem deixado você nervoso?) Você está tão irritado [ou nervoso] que começa a brigar com as pessoas ou a gritar com elas? (Conseguiu manter o controle? Tolerou as provocações? Chegou a agredir alguém ou a quebrar objetos?) [OBSERVAR e confrontar se necessário]

02. Atividade psicomotora

Ultimamente, você tem se sentido mais disposto ou animado que o habitual? Você está se sentindo com muita energia? Sente-se inquieto ou agitado? Você sente vontade de fazer várias coisas ao mesmo tempo? [OBSERVAR e confrontar se necessário]

03. Interesse sexual

Você tem pensado muito em sexo? Tem tido algum tipo de comportamento sexual que não era habitual antes, ou que tem causado problemas com as outras pessoas? (Você tem estado muito “paquerador”? Alguém reclamou de algo que você tenha feito, neste sentido? Alguém reclamou do seu comportamento sexual?) [OBSERVAR e confrontar se necessário]

06. Fala

Ultimamente, você está mais falante que o normal? As pessoas falam que você está muito falante ou mais falante que o habitual? (As pessoas têm dificuldade de entender ou interromper você? As pessoas têm dificuldades em conversar com você?) [OBSERVAR]

08. Conteúdo do pensamento

Ultimamente, você tem tido pensamentos diferentes ou estranhos, ou idéias ou planos que antes não passavam pela sua cabeça? Quais seus planos para o futuro? (O que você tem vontade de fazer?) Nos últimos dias você tem se sentido com algum talento ou habilidade que a maioria das pessoas não tem? (Como você sabe disso?) Você acha que as pessoas têm inveja de você? Você acredita que tem alguma coisa importante para fazer no mundo? Você se considera famoso? Você tem alguma relação especial com alguém importante ou famoso? Você tem a impressão de que as outras pessoas estão falando ou rindo de você? (De que forma você percebe isso?) Você acha que tem alguém com más intenções contra você ou se esforçando para lhe causar problemas? (Quem? Por quê? Como você sabe disso?)

08. Conteúdo do pensamento

Você acredita que alguém ou alguma coisa fora de você esteja controlando seus pensamentos ou suas ações contra sua vontade? Você tem a impressão de que o rádio ou a televisão mandam mensagens para você? Você

sente que alguma coisa incomum está acontecendo ou para acontecer? Você sente que tem alguma coisa incomum acontecendo no seu corpo ou cabeça?

01. Humor elevado

Ultimamente, como você se sente? Como tem estado o seu humor (alegre, triste, irritável?) (Se deprimido: Você acredita que pode melhorar?) Como este sentimento tem afetado o seu dia-a-dia? (Você está mais alegre [confiante ou otimista] que o habitual? Ultimamente, você está tão bem ou alegre, que as outras pessoas acham que você não está no seu normal? Você está tão alegre que isto lhe trouxe problemas?) [OBSERVAR]

Encerramento: Estas eram as perguntas que eu precisava fazer. Tem alguma que você acha importante dizer, que eu não perguntei, ou alguma coisa que gostaria de perguntar?

Obs.: Os itens 07, 09 e 10 da EAM são preenchidos exclusivamente a partir da observação direta.

Item - definição

Graus

01. Humor e afeto elevados

Este item compreende uma sensação difusa e prolongada, subjetivamente experimentada e relatada pelo indivíduo, caracterizada por sensação de bem-estar, alegria, otimismo, confiança e ânimo. Pode haver um afeto expansivo, ou seja, uma expressão dos sentimentos exagerada ou sem limites, associada a intensa relação com sentimentos de grandeza (euforia). O humor pode ou não ser congruente ao conteúdo do pensamento.

- (0) Ausência de elevação do humor ou afeto
- (1) Humor ou afeto discreta ou possivelmente aumentados, quando questionado
- (2) Relato subjetivo de elevação clara do humor; mostra-se otimista, auto-confiante, alegre; afeto apropriado ao conteúdo do pensamento
- (3) Afeto elevado ou inapropriado ao conteúdo do pensamento; jocoso
- (4) Eufórico; risos inadequados, cantando
- (X) Não avaliado

02. Atividade motora - energia aumentada

Este item compreende a psicomotricidade - e expressão corporal - apresentada pelo paciente, incluindo a sua capacidade em controlá-la, variando desde um grau de normalidade, até um estado de agitação, com atividade motora sem finalidade, não influenciada por estímulos externos. O item compreende ainda o relato subjetivo do paciente, quanto à sensação de energia, ou seja, capacidade de produzir e agir.

- (0) Ausente
- (1) Relato subjetivo de aumento da energia ou atividade motora
- (2) Apresenta-se animado ou com gestos aumentados
- (3) Energia excessiva; às vezes hiperativo; inquieto (mas pode ser acalmado)
- (4) Excitação motora; hiperatividade contínua (não pode ser acalmado)
- (X) Não avaliado

03. Interesse sexual

Este item compreende idéias e/ou impulsos persistentes relacionados a questões sexuais, incluindo a capacidade do paciente em controlá-

- (0) Normal; sem aumento
- (1) Discreta ou possivelmente aumentado
- (2) Descreve aumento subjetivo, quando

los. O interesse sexual pode restringir-se a pensamentos e desejos não concretizados, em geral verbalizados apenas após solicitação, podendo chegar até a um comportamento sexual frenético e desenfreado, sem qualquer controle ou crítica quanto a riscos e normas morais.

questionado

- (3) Conteúdo sexual espontâneo; discurso centrado em questões sexuais; auto-relato de hipersexualidade
- (4) Relato confirmado ou observação direta de comportamento explicitamente sexualizado, pelo entrevistador ou outras pessoas

(X) Não avaliado

04. Sono

Este item inclui a redução ou falta da capacidade de dormir, e/ou a redução ou falta de necessidade de dormir, para sentir-se bem-disposto e ativo.

(0) Não relata diminuição do sono

(1) Dorme menos que a quantidade normal, cerca de 1 hora a menos do que o seu habitual

(2) Dorme menos que a quantidade normal, mais que 1 hora a menos do que o seu habitual

(3) Relata diminuição da necessidade de sono

(4) Nega necessidade de sono

(X) Não avaliado

05. Irritabilidade

Este item revela a predisposição afetiva para sentimentos/emoções como raiva ou mau-humor, apresentados pelo paciente frente a estímulos externos. Inclui baixo-limiar à frustração, com reações de ira exagerada, podendo chegar a um estado constante de comportamento desafiador, querelante e hostil.

(0) Ausente

(2) Subjetivamente aumentada

(4) Irritável em alguns momentos durante a entrevista; episódios recentes (nas últimas 24 horas) de ira ou irritação na enfermaria(6) Irritável durante a maior parte da entrevista; ríspido e lacônico o tempo todo

(8) Hostil; não cooperativo; entrevista impossível

(X) Não avaliado

06. Fala (velocidade e quantidade)

Este item compreende a velocidade e quantidade do discurso verbal apresentado pelo paciente. Inclui sua capacidade de percebê-lo e controlá-lo, por exemplo, frente a solicitações para que permaneça em silêncio ou permita que o entrevistador fale.

(0) Sem aumento

(2) Percebe-se mais falante do que o seu habitual

(4) Aumento da velocidade ou quantidade da fala em alguns momentos; verborrérico, às vezes (com solicitação, consegue-se interromper a fala)

(6) Quantidade e velocidade constantemente aumentadas; dificuldade para ser interrompido (não atende a solicitações; fala junto com o entrevistador)

(8) Fala pressionada, ininterruptível, contínua (ignora a solicitação do entrevistador)

(X) Não avaliado

07. Linguagem - Distúrbio do pensamento

Este item refere-se a alterações da forma do pensamento, avaliado pelas construções verbais emitidas pelo paciente. O pensamento pode estar mais ou menos desorganizado, de acordo com a gravidade das alterações formais do pensamento, descritas a seguir:

- *Circunstancialidade*: fala indireta que demora para atingir o ponto desejado, mas eventualmente vai desde o ponto de origem até o objetivo final, a despeito da superinclusão de detalhes;
- *Tangencialidade*: incapacidade para manter associações do pensamento dirigidas ao objetivo - o paciente nunca chega do ponto inicial ao objetivo final desejado;
- *Fuga de idéias*: verbalizações rápidas e contínuas, ou jogos de palavras que produzem uma constante mudança de uma idéia para outra; as idéias tendem a estar conectadas e, mesmo em formas menos graves, podem ser difíceis de ser acompanhadas pelo ouvinte;
- *Ecolalia consonante*: repetição automática de palavras ou frases, com entonação e forma que produzem efeito sonoro de rima;
- *Incoerência*: fala ou pensamento essencialmente incompreensíveis aos outros, porque as palavras ou frases são reunidas sem uma conexão com lógica e significado.

(0) Sem alterações

(1) Circunstancial; pensamentos rápidos

(2) Perde objetivos do pensamento; muda de assuntos freqüentemente; pensamentos muito acelerados

(3) Fuga de idéias; tangencialidade; dificuldade para acompanhar o pensamento; ecolalia consonante

(4) Incoerência; comunicação impossível

(X) Não avaliado

08. Conteúdo

Este item compreende idéias e crenças apresentadas pelo paciente, variando, de acordo com a intensidade, de idéias novas e/ou incomuns ao paciente, ideação supervalorizada (ou seja, crença falsa, intensamente arraigada, porém susceptível à argumentação racional), a delírios (crenças falsas, baseadas em inferências incorretas sobre a realidade, inconsistentes com a inteligência e antecedentes culturais do paciente, e que não podem ser corrigidas pela argumentação). Conteúdos comumente encontrados no paciente maníaco, incluem:

- *Idéias místicas*: de conteúdo religioso;
- *Idéias paranóides*: crença de estar sendo

(0) Normal

(2) Novos interesses e planos compatíveis com a condição sócio-cultural do paciente, mas questionáveis

(4) Projetos especiais totalmente incompatíveis com a condição sócio-econômica do paciente; hiper-religioso

(6) Idéias supervalorizadas

(8) Delírios

(X) Não avaliado

molestado ou perseguido.

- *Idéias de grandeza*: concepção exagerada da própria importância, poder ou identidade, incluindo posses materiais, qualidades incomuns, relacionamentos especiais com personalidades famosas ou entidades místicas
- *Idéias de referência*: crença de que o comportamento dos outros tem relação consigo próprio ou de que eventos, objetos ou outras pessoas possuem um significado particular e incomum para si.

09. Comportamento disruptivo agressivo

Este item compreende a atitude e as respostas do paciente ao entrevistador e à situação da entrevista. O paciente pode apresentar-se desconfiado ou irônico e sarcástico, mas ainda assim respondendo aos questionamentos, ou então não cooperativo e francamente agressivo, inviabilizando a entrevista.

- (0) Ausente, cooperativo
- (2) Sarcástico; barulhento, às vezes, desconfiado
- (4) Ameaça o entrevistador; gritando; entrevista dificultada
- (6) Agressivo; destrutivo; entrevista impossível
- (X) Não avaliado

10. Aparência

Este item compreende a apresentação física do paciente, incluindo aspectos de higiene, asseio e modo de vestir-se.

- (0) Arrumado e vestido apropriadamente
- (1) Descuidado minimamente; adornos ou roupas minimamente inadequados ou exagerados
- (2) Precariamente asseado; despenteado moderadamente; vestido com exagero
- (3) Desgrenhado; vestido parcialmente; maquiagem extravagante
- (4) Completamente descuidado; com muitos adornos e adereços; roupas bizarras
- (X) Não avaliado

11. Insight (discernimento)

Este item refere-se ao grau de consciência e compreensão do paciente quanto ao fato de estar doente. Varia de um entendimento adequado (afetivo e intelectual) quanto à presença da doença, passando por concordância apenas frente à argumentação, chegando a uma negação total de sua enfermidade, referindo estar em seu comportamento normal e não necessitando de qualquer tratamento.

- (0) Insight presente: espontaneamente refere estar doente e concorda com a necessidade de tratamento
- (1) Insight duvidoso: com argumentação, admite possível doença e necessidade de tratamento
- (2) Insight prejudicado: espontaneamente admite alteração comportamental, mas não a relaciona com a doença, ou discorda da necessidade de tratamento.
- (3) Insight ausente: com argumentação, admite de forma vaga alteração comportamental, mas não a relaciona com a doença e discorda da necessidade de tratamento
- (4) Insight ausente: nega a doença, qualquer alteração comportamental e necessidade de tratamento
- (X) Não avaliado