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

JULIANA MAYUMI USHIROHIRA

**Potencialização do tratamento antipsicótico convencional da esquizofrenia
com administração repetida de nitroprussiato de sódio**

Ribeirão Preto
2019

JULIANA MAYUMI USHIROHIRA

**Potencialização do tratamento antipsicótico convencional da esquizofrenia
com administração repetida de nitroprussiato de sódio**

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.

Ushirohira, Juliana Mayumi

Potencialização do tratamento antipsicótico convencional da esquizofrenia com administração repetida de nitroprussiato de sódio. Ribeirão Preto, 2019.

127 p. : il. ; 30 cm

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

Orientador: Sousa, João Paulo Machado de.

1. Esquizofrenia. 2. Nitroprussiato de sódio. 3. Potencialização. 4. Adjuvante. 5. Administração repetida. 6. Óxido nítrico.

USHIROHIRA, J. M. **Potencialização do tratamento antipsicótico convencional da esquizofrenia com administração repetida de nitroprussiato de sódio.** 2019.127 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Mental) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

Aprovada em: 25/04/2019.

Banca Examinadora

Prof. Dr. João Paulo Machado de Sousa

Instituição: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP

Julgamento: Aprovada

Prof. Dr. Antônio Waldo Zuardi

Instituição: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP

Julgamento: Aprovada

Prof. Dr. João Abrão

Instituição: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP

Julgamento: Aprovada

Prof. Dr. João Paulo Maia de Oliveira

Instituição: Universidade Federal do Rio Grande do Norte

Julgamento: Aprovada

*Este trabalho é dedicado aos
meus pais, Julio e Marina,
que sempre me apoiaram em todos os meus passos
em busca de realização e felicidade.
Eternamente grata por todo o vosso amor.*

AGRADECIMENTOS

Aos pacientes, que são a razão pela qual buscamos entendimento e novos caminhos para sanar a dor da mente. Àqueles que se voluntariaram à pesquisa tão generosamente, sempre com esperança de respostas e cura.

Ao Prof. Dr. Jaime Eduardo Cecilio Hallak, que desde os tempos de minha residência médica é uma inspiração na busca pela excelência nos cuidados aos pacientes e no conhecimento da psiquiatria. Com gentileza e respeito, acolheu-me no regresso à casa FMRP-USP, quando eu estava em busca de novos caminhos, permitindo-me enfrentar importantes desafios que me engrandeceram muito profissional e pessoalmente. Depositou tanta confiança em mim que silenciosamente ajudou-me a ser alguém melhor. Agradecerei sempre pelo amigo que se tornou.

Ao meu orientador Prof. Dr. João Paulo Machado de Sousa, por compreender e tolerar meus processos de amadurecimento nesta jornada de aprendizado sem perder a serenidade e a alegria, respeitando o tempo que cada um precisa.

Ao Prof. Dr. João Abrão, pelos ensinamentos e suporte no manejo do nitroprussiato de sódio, pela disponibilidade para sanar todas as dúvidas e receios e, também, pelas lembranças de suas viagens maravilhosas.

À técnica do laboratório de psicofarmacologia Sandra Aparecida Bernardo, pela dedicação e profissionalismo na participação deste árduo trabalho, pela parceria em todas as necessidades, incansavelmente. Agradeço-a sobretudo pela amizade que construímos a cada dia e por me ensinar sobre muitas coisas da vida.

À auxiliar de enfermagem Michelli Duque Borges, pela ajuda eficiente, organizada e cuidadosa sempre.

À equipe da enfermaria de psiquiatria, coordenada pelo Prof. Dr. Sílvio Luiz Moraes, a quem respeito imensamente, pela ajuda nos momentos de dificuldade durante este trabalho.

Aos amigos de pós-graduação Mara Crisóstomo e Roberto Mascarenhas, pelo apoio em muitos momentos durante nosso processo de mestrado.

Aos meus queridos amigos, Victor Fracon e Tatiana Rezende, pelo encorajamento, pela acolhida, pelos cafés, pelos bons papos, pelo carinho, por tornarem os dias mais leves nessa nossa vida tão atribulada, pela nossa amizade que fica cada vez mais forte e por serem pessoas incríveis.

À minha amada família, meu pai Julio, minha mãe Marina, meu irmão Wilson, minha cunhada-irmã Angélica, minha afilhada Vivian e meu sobrinho Joaquim, pessoas fundamentais que me querem bem, que acreditam nos meus sonhos, que me esperam quando me ausento, que me amam mesmo quando eu erro e que partilham comigo os momentos mais felizes.

RESUMO

USHIROHIRA, Juliana Mayumi. **Potencialização do tratamento antipsicótico convencional da esquizofrenia com administração repetida de nitroprussiato de sódio**. 2019. 127 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Mental) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

A busca pelo entendimento da etiofisiopatogênese da esquizofrenia permanece desafiadora e tratamentos convencionais com medicações antipsicóticas que agem principalmente através da modulação da neurotransmissão dopaminérgica mostram-se insuficientes, vistos os elevados índices de refratariedade e superrefratariedade nesta população. Estudos recentes apontam resultados promissores de moduladores do sistema glutamatérgico com ação em receptores NMDA, como o nitroprussiato de sódio (NPS), um doador de óxido nítrico, capaz de reduzir sintomas positivos, negativos e cognitivos do transtorno. O objetivo do presente estudo foi estudar os efeitos da administração repetida de NPS sobre a sintomatologia de pacientes com esquizofrenia. Recrutados 17 pacientes portadores de esquizofrenia acompanhados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP, em idade entre 18-45 anos, submetidos ao protocolo experimental com delineamento cruzado, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo. Cada participante recebeu oito infusões intravenosas, sendo destas, quatro de NPS (0,5 µg/kg/min por 4 horas/sessão) e quatro de placebo, em intervalo de 15 dias entre as sessões. A avaliação dos sintomas positivos, negativos e cognitivos foi feita através dos seguintes instrumentos: Escala de Avaliação das Síndromes Positiva e Negativa para Esquizofrenia (PANSS), Escala de Avaliação Psiquiátrica Breve (BPRS), Escala de Impressão Clínica Geral – Esquizofrenia (CGI-SCH), *Stroop Color Word Test* (SCWT), N-back, Teste de Fluência Verbal (FAS). Para avaliação de efeitos colaterais das medicações foi usada a Escala de Avaliação de Efeitos Colaterais (UKU). A análise dos dados demográficos e clínicos da amostra foi realizada através de estatística descritiva. As análises estatísticas foram feitas com o programa *Statistical Package for the Social Sciences* versão 17.0. Para avaliar o efeito do NPS nos escores BPRS, PANSS, SCWT, N-back e FAS, os dados foram submetidos a análise de variância de medidas repetidas para modelos de estudo *crossover*. Análises independentes para sessões de nitroprussiato de sódio e placebo foram realizadas quando houve significância estatística, seguidas de teste t de *Student*, que também foi empregado para avaliações pareadas entre dados do início e final das sessões. Para análise da CGI-SCH, foi utilizado o teste de Friedman para medidas não-paramétricas. O nível de significância adotado foi de $p < 0,05$. A população amostral que completou o estudo foi de 14 indivíduos portadores de esquizofrenia crônica, refratária ou superrefratária, com bom nível de escolaridade, idade média de 31,71 anos e quase na totalidade usuários de clozapina. Foram realizadas 121 infusões. Observou-se diminuição estatisticamente significativa nos escores iniciais da BPRS, PANSS positiva e negativa e CGI-SCH, com manutenção da redução dos escores nos dias 15, 30 e 60 após término das sessões experimentais. Nas avaliações cognitivas, houve diferença significativa entre as sessões nos escores da SCWT e não houve diferença na análise da FAS e da N-back. Os resultados confirmaram achados anteriores de que o NPS, doador de NO, pode proporcionar melhora clínica significativa nos sintomas positivos e negativos da

esquizofrenia, além de melhora parcial nos sintomas cognitivos. Além disso, o ensaio com administração repetida sugere que a droga é segura, não apresenta efeitos colaterais significativos na maioria dos casos e leva a uma melhora sustentada por até 60 dias nos sintomas da esquizofrenia.

Palavras-chave: Esquizofrenia. Nitroprussiato de sódio. Potencialização. Adjuvante. Administração repetida. Óxido nítrico.

ABSTRACT

USHIROHIRA, Juliana Mayumi. **Repeated infusions of sodium nitroprusside add-on to antipsychotic treatment in patients with schizophrenia.** 2019. 127 p. Dissertation (Master's Degree in Mental Health) – Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

The knowledge about etiology of schizophrenia remains challenging and conventional treatments with antipsychotic medications that act mainly through the modulation of dopaminergic neurotransmission have proven insufficient, considering the high rates of treatment resistance in this population. Recent studies point to promising results of modulators of the glutamatergic system with action on NMDA receptors such as sodium nitroprusside (SNP), a nitric oxide donor, capable of reducing the positive, negative and cognitive symptoms of the disorder. The aim of the present study was to study the effects of repeated NPS administration on the symptomatology of patients with schizophrenia. A total of 17 schizophrenia patients were enrolled at the Ribeirão Preto Medical School University Hospital, aged 18-45 years took part in a double-blind, randomized, placebo-controlled, double-blind, experimental design. Each participant received eight intravenous infusions, four of SNP (0.5 µg/kg/min for 4 hours/session) and four of placebo, with a 15-day interval between sessions. The Positive and Negative Syndromes Scale for Schizophrenia (PANSS), BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale), Clinical Global Impression scale - Schizophrenia (CGI-SCH), in addition to the Stroop Color Word Test (SCWT), N-back, and the Verbal Fluency Test (FAS). The Side Effects Assessment Scale (UKU) was used to evaluate side effects. The analysis of the demographic and clinical data of the sample was performed through descriptive statistics. Statistical analyses were performed with the Statistical Package for Social Sciences. To evaluate the effect of SNP on BPRS, PANSS, SCWT, N-back and FAS scores, the data were subjected to repeated measures analysis of variance for crossover studies. Independent analyses for SNP and placebo sessions were performed when there were statistically significant differences between the conditions, followed by Student's *t*-test, which was also used for paired evaluations between data from the beginning and end of the sessions. For the analysis of CGI-SCH data, the Friedman test was used. The level of significance was set at $p < 0.05$. The sample that completed the study consisted of 14 individuals with chronic, refractory or superrefractory schizophrenia, with a good level of education and mean age of 31.71 years. Almost all patients were in treatment with clozapine. A total of 121 infusions were performed. A statistically significant decrease was observed in the initial BPRS, PANSS positive and negative subscales, and CGI-SCH scores, which persisted on days 15, 30 and 60 after the end of the experimental sessions. In the cognitive assessments, there was a significant difference between the sessions in SCWT scores and no difference in respect to the FAS and N-back. The results confirmed earlier findings that SNP, an NO donor, can provide significant clinical improvement in the positive and negative symptoms of schizophrenia, as well as partial improvement in cognitive symptoms. In addition, the repeated administration trial suggests that the drug is safe, has no significant side effects in most cases and leads to sustained improvement for up to 60 days in the symptoms of schizophrenia.

Keywords: Schizophrenia. Sodium nitroprusside. Add-on. Adjuvant. Repeated infusions. Nitric oxide.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Quantidade de substância ativa contida em diferentes soluções de NPS.....	37
Tabela 2 -	Descrição do protocolo experimental.....	41
Tabela 3 -	Caracterização sociodemográfica dos sujeitos recrutados para as sessões experimentais.....	46

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Fluxograma do processo de recrutamento da amostra.....	45
Figura 2 -	Gráfico da média dos escores totais da BPRS nas sessões experimentais do estudo.....	49
Figura 3 -	Gráfico dos escores totais da BPRS na primeira sessão e na última avaliação da última sessão.....	50
Figura 4 -	Gráfico dos escores totais da BPRS na primeira sessão e nas sessões de acompanhamento.....	51
Figura 5 -	Gráfico dos escores da PANSS positiva em todas as sessões experimentais do estudo.....	52
Figura 6 -	Gráfico dos escores da PANSS positiva na primeira sessão e na última sessão.....	53
Figura 7 -	Gráfico dos escores totais da PANSS positiva na primeira sessão e nas sessões de acompanhamento.....	54
Figura 8 -	Gráfico dos escores da PANSS negativa em todas as sessões experimentais do estudo.....	55
Figura 9 -	Gráfico dos escores da PANSS negativa na primeira sessão e na última avaliação da última sessão	56
Figura 10 -	Gráfico dos escores totais da PANSS negativa na primeira sessão e nas sessões de acompanhamento.....	57
Figura 11 -	Gráfico dos escores da CGI-SCH em todas as sessões experimentais do estudo.....	58
Figura 12 -	Gráfico dos escores totais da CGI-SCH na primeira sessão e nas sessões de acompanhamento.....	59
Figura 13 -	Gráfico do tempo médio de leitura das pranchas do SCWT em todas as sessões experimentais do estudo.....	60
Figura 14 -	Gráfico da média de erros cometidos nas pranchas do SCWT em todas as sessões experimentais do estudo.....	60

Figura 15 -	Gráfico de tempo médio de leitura na prancha 2 do SCWT na primeira sessão e nas sessões de acompanhamento.....	61
Figura 16 -	Gráfico dos erros cometidos na prancha 2 do SCWT na primeira sessão e nas sessões de acompanhamento.....	62
Figura 17 -	Gráfico da média do número total de palavras geradas no FAS em todas as sessões experimentais do estudo.....	63
Figura 18 -	Gráfico da média de erros obtidos na N-back em todas as sessões experimentais do estudo.....	64

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AD	Antidepressivo
AMPc	Adenosina monofosfato cíclico
APG	Antipsicótico de primeira geração
ASG	Antipsicótico de segunda geração
AVP	Ácido valproico
BZ	Benzodiazepínico
BPRS	<i>Brief Psychiatric Rating Scale</i>
CGI-SCH	<i>Clinical Global Impression – Schizophrenia Scale</i>
DP	Desvio Padrão
DSM-IV-TR	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV-Text Revised</i>
FAS	Teste de fluência verbal
FC	Frequência cardíaca
GMPc	Guanosina monofosfato cíclico
HCFMRP-USP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
NMDA	N-metil-D-aspartato
nNOS	<i>neuronal Nitric Oxide Synthase</i>
NPS	Nitroprussiato de sódio
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PANSS	<i>Positive and Negative Syndrome Scale</i>
PAS	Pressão arterial sistólica
PLB	Placebo
SATO2	Saturação de oxigênio
SCID-IV	<i>Structured Clinical Interview for DSM-IV</i>
SCWT	<i>Stroop Color Word Test</i>
SNC	Sistema nervoso central
SNP	<i>Sodium nitroprusside</i>
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido

TGO	Transaminase glutâmico oxalacética
TGP	Transaminase glutâmico pirúvica
TSH	Hormônio estimulante da tireoide
THC	Tetraidrocanabinol
TP	Tempo de protrombina
TPM	Topiramato
UKU	<i>Udvalg for Kliniske Undersøgelser</i>

LISTA DE SÍMBOLOS

NO	óxido nítrico
®	marca registrada
μ	micro
≤	menor ou igual a
>	maior que
X	média
N	frequência ou tamanho da amostra

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	20
1.1	ESQUIZOFRENIA.....	21
1.1.1	Etiologia.....	23
1.1.2	Modelos fisiopatológicos.....	24
1.2	SISTEMA NMDA-NO-GMPc.....	25
1.3	NITROPRUSSIATO DE SÓDIO.....	28
2	OBJETIVOS.....	29
2.1	OBJETIVO GERAL.....	30
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	30
3	MATERIAIS E MÉTODOS.....	31
3.1	SUJEITOS.....	32
3.2	INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO.....	33
3.2.1	Entrevista Clínica Estruturada para DSM-IV – Versão Clínica (SCID-IV).....	33
3.2.2	Escala de Avaliação Psiquiátrica Breve (BPRS).....	34
3.2.3	Escala de Avaliação das Síndromes Positiva e Negativa (PANSS).....	34
3.2.4	Escala de Impressão Clínica Geral – Esquizofrenia (CGI-SCH).....	35
3.2.5	Escala de Avaliação de Efeitos Colaterais (UKU).....	35
3.2.6	<i>Stroop Color Word Test</i> (SCWT).....	35
3.2.7	N-back.....	36
3.2.8	Teste de Fluência Verbal (FAS).....	36
3.3	DROGAS.....	36
3.3.1	Nitroprussiato de sódio.....	37
3.3.2	Placebo.....	38

3.4	PROCEDIMENTOS.....	38
3.4.1	Recrutamento.....	38
3.4.2	Protocolo experimental.....	38
3.4.3	Análise dos dados.....	41
4	RESULTADOS	43
4.1	COLETA DE DADOS.....	44
4.2	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS.....	46
4.3	PARÂMETROS FISIOLÓGICOS E EFEITOS COLATERAIS.....	47
4.4	AVALIAÇÃO COM A BPRS.....	48
4.5	AVALIAÇÃO COM A PANSS POSITIVA.....	51
4.6	AVALIAÇÃO COM A PANSS NEGATIVA.....	54
4.7	AVALIAÇÃO COM A CGI-SCH.....	57
4.8	AVALIAÇÕES COGNITIVAS.....	59
4.8.1	<i>Stroop Color Word Test</i>	59
4.8.2	Teste de Fluência Verbal.....	63
4.8.3	N-back.....	64
5	DISCUSSÃO.....	65
6	CONCLUSÃO.....	74
	REFERÊNCIAS.....	76
	APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....	90
	ANEXO A - Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV (SCID-IV).....	94
	ANEXO B - Escala de Avaliação Psiquiátrica Breve (BPRS).....	113
	ANEXO C - Escala de Avaliação das Síndromes Positiva e Negativa para Esquizofrenia (PANSS).....	119
	ANEXO D - Escala de Impressão Clínica Geral – Esquizofrenia (CGI-SCH).....	120

ANEXO E - Escala de Avaliação de Efeitos Colaterais (UKU).....	121
ANEXO F - <i>Stroop Color Word Test</i> (SCWT).....	126
ANEXO G - N-back.....	127

*“Somewhere I have never travelled, gladly beyond
Any experience, your eyes have their silence:
In your most frail gesture are things which enclose me,
Or which I cannot touch because they are too near (...).”*
(Cummings, 1931, p. 45)

1 INTRODUÇÃO

1.1 ESQUIZOFRENIA

A esquizofrenia é uma doença psiquiátrica bastante complexa, em geral, identificada por uma ruptura na maturação neurodesenvolvimental evidenciada pela manifestação de um episódio psicótico inédito no final da adolescência ou início da idade adulta. A prevalência e a incidência ao longo da vida na população são de 0,30–0,66% e 10,2–22,0 por 100.000 pessoas-ano, respectivamente (McGrath et al., 2008; Van Os; Kapur, 2009). Aproximadamente, 20% das pessoas diagnosticadas como portadoras de esquizofrenia apresentam cronicidade dos sintomas e ampla incapacidade socioeconômica. Estudos apontam para uma redução na expectativa de vida em torno de 10 a 20%, além de uma taxa de desemprego que alcança 80 a 90% dos indivíduos acometidos (Kooyman et al., 2007; Marwaha et al., 2004; Owen et al., 2016).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), atualmente existem cerca de 23 milhões de pessoas portadoras de esquizofrenia e a doença ocupa o oitavo lugar dentre as principais causas de incapacitação na faixa etária dos 15 aos 44 anos no mundo, saltando para a quarta posição nos países desenvolvidos (Murray; Lopez, 1996; OMS, 2001, 2018). O custo da esquizofrenia no mundo, somando-se os prejuízos na capacidade produtiva dos pacientes e os custos do tratamento, foi estimado em 62,7 bilhões de dólares anuais em 2002, sendo que aproximadamente um terço deste valor refere-se aos gastos diretos com serviços de saúde (Wu et al., 2005).

Em termos clínicos, a esquizofrenia se apresenta em quadros heterogêneos, sem sinais ou sintomas patognomônicos, como sempre se mostrou desde as primeiras descrições científicas publicadas da doença no século XIX. Sua caracterização hoje evoluiu daquelas propostas por Kraepelin no final do século XIX, Bleuler em 1908 e Schneider na década de 1940 para uma concepção de um transtorno psiquiátrico de múltiplas dimensões correlacionadas que podem ter intensidades de manifestação diferentes para cada indivíduo (Andreasen et al., 1994; Tandon et al., 2009). Cada dimensão agrupa sintomas que podem ser classificados com a seguinte nomenclatura atualmente: a) síndrome positiva, composta por sintomas que cursam com distorção da realidade também denominados sintomas psicóticos tais como ocorrem nas alterações da

sensorial que seriam as alucinações e ilusões e também nas alterações no pensamento como os delírios (Tandon et al., 2009); b) síndrome negativa, composta por sintomas que causam um distanciamento afetivo do indivíduo, observado pelo embotamento afetivo (seria como uma restrição da expressão e reconhecimento do afeto), por avolia (que seria uma falta de iniciativa), abulia (uma falta de motivação), apatia (seria uma falta de interesse), isolamento social e anedonia (perda da capacidade de sentir prazer) (Tandon et al., 2009); c) síndrome desorganizada, composta por sinais de alteração na forma do pensamento (como discurso tangencial, com descarrilamento, frouxidão associativa, neologismos, mutismo e pensamento concreto) ou por desorganização do comportamento (Tandon et al., 2009); d) síndrome cognitiva, composta por déficits na memória de trabalho, atenção, memória verbal, aprendizagem, memória visual, raciocínio, resolução de problemas, velocidade de processamento e cognição social (Nuechtrelein et al., 2004; Tandon et al., 2009); e) síndrome afetiva, podem ocorrer sintomas de humor e episódios completos de humor concomitantemente com a fase ativa da esquizofrenia, mas presente em uma parte mínima da duração total da fase ativa. É comum ocorrerem sintomas como depressão, ansiedade, disforia e oscilações hipertímicas (Tandon et al., 2009). Todos esses sintomas psicopatológicos possivelmente influenciam nos processos neurodesenvolvimentais do portador de esquizofrenia, culminando em uma disfunção profissional, social e interpessoal, muitas vezes observada na história natural da doença. A esquizofrenia é uma doença progressiva, neurodegenerativa, que cursa na maioria dos indivíduos com cronicidade de sintomas. Cerca de 30% dos pacientes não respondem ao tratamento com antipsicóticos de primeira ou segunda gerações, caracterizando com duas falhas terapêuticas em ensaios de tempo e dose adequados de dois antipsicóticos, a chamada esquizofrenia refratária ou resistente (Williams et al., 2002; Elkis; Meltzer, 2007) e ao redor de 30% dos pacientes não apresentam resposta completa com clozapina, o antipsicótico considerado atualmente como padrão-ouro para o tratamento de indivíduos portadores de esquizofrenia (Henna Neto; Elkis, 2007), sendo agrupados como acometidos por esquizofrenia superrefratária.

1.1.1 Etiologia

O conjunto das evidências disponíveis até hoje sugere que a esquizofrenia, assim como todos os outros transtornos psiquiátricos, é resultado da interação de fatores genéticos, psicológicos e socioambientais.

Inicialmente, os estudos genéticos consistiam em observações que caracterizavam a hereditariedade da esquizofrenia pela lei mendeliana. O progresso nas investigações sobre a influência genética no desenvolvimento da esquizofrenia proporcionou as primeiras evidências de suas bases biológicas. Foi possível identificar o risco de vulnerabilidade genética, observando-se o aumento da chance de ocorrência de esquizofrenia em indivíduos de acordo com o grau de parentesco (Jones; Murray, 1991).

Estudos em gêmeos monozigóticos sugerem um índice de hereditariedade estimado em 80% (Keller et al., 2010), contudo, essa alta taxa também pode ser influenciada por efeitos ambientais. Como foi sugerido no estudo de meta-análise de Wohl e Gorwood (2007), que demonstrou associação de pais com idade acima de 40 anos com a ocorrência de esquizofrenia, evidenciando envolvimento de mecanismos epigenéticos.

Recentemente, em um estudo publicado em 2014, pesquisadores constataram que a esquizofrenia é uma doença com elevado risco genético. Foram identificadas 128 associações abrangendo 108 loci com grande significância genética para o transtorno, sendo que algumas já conhecidas reforçam a hipótese de envolvimento de moléculas de neurotransmissores glutamatérgicos de relevância terapêutica nesta via, além de 83 loci até então nunca registrados e muitos achados que fornecem informações inteiramente novas sobre a etiologia (Schizophrenia Genomics Consortium, 2014).

Os estudos apontam que vários fatores de risco genéticos e ambientais podem afetar a longo prazo os processos de maturação cerebral dos períodos pré, peri e pós-natal, com isso levando à esquizofrenia. A perturbação do neurodesenvolvimento precoce e na adolescência pode causar sérios danos em fases cruciais da maturação, incluindo a proliferação da célula progenitora, migração neuronal e arborização dendrítica. E a acumulação de insultos deletérios pode

acarretar alterações na maturação de interneurônios, em projeções dopaminérgicas, na mielinização e na densidade sináptica glutamatérgica (Owen et al., 2016).

1.1.2 Modelos fisiopatológicos

Acreditou-se durante muito tempo que a esquizofrenia poderia ser explicada como produto de uma alteração na função dopaminérgica cerebral (Meltzer; Stahl, 1976; Seeman et al., 1976; Carlsson, 1978; Reynolds, 1983). A eficácia da terapia com medicações neurolépticas que agem antagonizando os receptores de dopamina sempre foi um dos alicerces para esta hipótese (Johnstone et al., 1978; Carlsson, 1978; Reynolds, 1989), no entanto, esta eficácia tem se mostrado apenas parcial, não abrangendo todos os sintomas encontrados.

Outro alicerce para a hipótese dopaminérgica, é o da psicose induzida por anfetamina, uma droga que age no sistema nervoso central (SNC) estimulando a liberação de dopamina (Sulzer et al., 1990, 1995; Liang et al., 1982; Kahlig et al., 2005). Contudo, a síndrome desencadeada pela anfetamina, se restringe a manifestações de alucinações e delírios, não sendo produzidos nem as alterações da forma do pensamento e nem os sintomas negativos que também são característicos da esquizofrenia (Bell, 1965; Kramer et al., 1967; Snyder, 1973; Lipska et al., 1993).

Há, portanto, a necessidade do desenvolvimento de novas abordagens farmacológicas para o tratamento destes pacientes e isto tem levado pesquisadores da área a estudar outros sistemas neuronais que também poderiam estar envolvidos com a fisiopatologia da esquizofrenia.

Várias evidências sugerem que as anormalidades no sistema dopaminérgico são, na verdade, secundárias a um problema em vias neuronais responsáveis pelo seu controle. Portanto, muitos pesquisadores têm se interessado por sistemas que regulem o tônus dopaminérgico, tais como o sistema glutamatérgico (Moore et al., 1999).

O sistema glutamatérgico é o principal sistema excitatório do SNC e está envolvido em funções cognitivas fundamentais como memória e aprendizado. Pesquisas recentes indicam que a hipoatividade de um subtipo de receptores glutamatérgicos, os receptores tipo N-metil-D-aspartato (NMDA), pode estar

envolvida com a esquizofrenia (Deakin; Simpson, 1997; Lindsley et al., 2006). Esses receptores são sofisticados receptores ionotrópicos essenciais para a plasticidade neuronal, incluindo os mecanismos de *long-term potentiation* (LTP), sinaptogênese e excitotoxicidade (Bliss; Collingridge, 1993).

Uma das principais evidências para a hipótese glutamatérgica da esquizofrenia vem da síndrome psicótica induzida por drogas antagonistas NMDA, como a fenciclidina. Dentre os modelos farmacológicos utilizados para indução de quadros psicóticos em voluntários sãos, este é o que produz quadros mais próximos da esquizofrenia, pois além de sintomas positivos (p.ex.: delírios e alucinações) estas drogas induzem também sintomas negativos (p.ex.: embotamento afetivo), transtorno do pensamento (p. ex.: circunstancialidade, tangencialidade e desagregação do pensamento) e déficits cognitivos (p.ex.: memória semântica e fluência verbal) (Luby et al., 1959; Siegel, 1978; Toru et al., 1994; Thornberg; Saklad, 1996).

A fenciclidina também tem sido utilizada na pesquisa básica. Em ratos, ela desencadeia um quadro caracterizado por ataxia, hiperlocomoção e comportamentos estereotipados que é considerado um modelo animal de psicose (Yang et al., 1991; Toru et al., 1994; Sams-Dodd, 1996; Steinpreis, 1996).

Todavia, pesquisas com compostos que estimulam a atividade NMDA para o tratamento da esquizofrenia não têm produzido resultados consistentes (Buchanan et al., 2007; Tuominen et al., 2005). Estudos em animais sugerem que isto possa ser resultado do desenvolvimento de uma rápida tolerância a esses compostos, com a migração dos receptores NMDA da membrana celular para o compartimento intracelular (Nong et al., 2003). Talvez o desenvolvimento de tratamentos farmacológicos que não atuassem diretamente nos receptores NMDA, como por exemplo em nível intracelular, pudessem evitar este problema.

1.2 SISTEMA NMDA-NO-GMPc

Um tratamento alternativo que tem sido proposto envolve drogas que agem sobre o óxido nítrico (NO), visto que este tem sido relacionado com a esquizofrenia e encontra-se estritamente ligado à neurotransmissão glutamatérgica (Bernstein et al., 2005). A enzima que sintetiza o NO no SNC, a óxido nítrico sintase neuronal

(nNOS), depende de cálcio para seu funcionamento e está acoplada ao receptor glutamatérgico NMDA. A ativação dos receptores NMDA pelo glutamato resulta em influxo de cálcio na célula, que se liga à calmodulina e estimula a enzima nNOS a produzir NO pela conversão de L-arginina em L-citrulina. O NO, por sua vez, ativa a enzima guanilato ciclase solúvel, que aumenta a produção de guanosina monofostato cíclica (GMPc). Esta via NMDA-NO-GMPc tem sido implicada na modulação da liberação de neurotransmissores relacionados com a esquizofrenia, tais como dopamina e glutamato (Lonart et al., 1992; Black et al., 1994).

Além da nNOS (isoforma constitutiva presente nos neurônios), são conhecidas mais duas isoformas da enzima responsável pela produção de NO no organismo, a óxido nítrico sintase (NOS), uma outra forma constitutiva que está presente no endotélio (eNOS), e uma forma dita indutível (iNOS), que é expressa nos macrófagos, neutrófilos, fibroblastos, músculo liso vascular e células endoteliais em resposta a estímulos patológicos (Bredt; Snyder, 1992; Dawson; Snyder, 1994).

O NO é um gás que funciona mediando a comunicação celular de diversas maneiras no sistema nervoso (Garthwaite, 1991; Bhagat; Vallance, 1996; Segovia; Mora, 1998). Ele tem sido relacionado com processos como aprendizado, aquisição de memória (Holscher, 1997) e neurodesenvolvimento (Gally et al., 1990; Hess et al., 1993).

Os resultados de alguns estudos também têm sugerido um efeito neuroprotetor do NO (Wink et al., 1993, 1998; Rauhala et al., 1996, 1998). No ensaio de Fernández-Tomé et al. (1999), os pesquisadores demonstraram que o DETA-NONOate, um doador de NO, inibia a morte neuronal induzida pelo peróxido de hidrogênio em ratos com uma semana de vida. Existem também relatos de que o nitroprussiato de sódio, outro doador de NO, estimula o crescimento neuronal *in vitro* (Hindley et al., 1997).

Deste modo, é possível que o NO influencie tanto a maturação neuronal quanto a sinaptogênese durante o desenvolvimento neuronal. Problemas em sua liberação poderiam interferir nestes processos, o que estaria de acordo com a hipótese neuroevolutiva da esquizofrenia (Ogilvie et al., 1995; Wu et al., 1996).

Numa revisão dos estudos que investigaram o papel do NO em pacientes com esquizofrenia, nosso grupo encontrou resultados aparentemente contraditórios de início. Alguns trabalhos apontavam para um aumento na neurotransmissão

mediada pelo NO, enquanto outros indicavam diminuição. Chegou-se à conclusão de que os estudos apresentando menos fatores confundidores e que possuíam um melhor delineamento apontavam para um prejuízo na neurotransmissão mediada pelo NO na esquizofrenia (Oliveira et al., 2008).

Neste sentido, foi demonstrado que a administração de nitroprussiato de sódio, uma droga doadora de óxido nítrico, mostrou-se capaz de abolir por completo as alterações comportamentais induzidas em ratos tratados com fenciclidina (Bujas-Bobanovic et al., 2000^a). Em sintonia com este achado, foi relatado que outro doador de óxido nítrico, a S-nitroso-N-acetilpenicilamina (SNAP), revertia totalmente os efeitos comportamentais em ratos tratados com MK-801, uma substância com efeitos antagonistas NMDA semelhantes aos da fenciclidina (Yamada et al., 1996); e que a molsidomina, outra substância doadora de óxido nítrico, seria capaz de atenuar as estereotípias e a ataxia induzidas pela administração de MK-801 em roedores (Pitsikas et al., 2006).

Já em estudos com humanos, três análises histoquímicas (*post-mortem*) de áreas encefálicas de pacientes com esquizofrenia encontraram evidências que sugerem anormalidades na migração de vias neuronais envolvidas com o NO durante o desenvolvimento cerebral destes pacientes (Akbarian et al., 1993a, 1993b, 1996). Em uma delas, foi relatado um declínio significativo de células neuronais contendo NOS na região cortical pré-frontal e na substância branca superficial subjacente de pacientes com esquizofrenia, além de um aumento na substância branca com profundidade superior a 3mm do córtex (Akbarian et al., 1993a). Encontrou-se, ainda, um número significativamente reduzido de células neuronais contendo NOS na formação hipocampal e no neocórtex do lobo temporal lateral destes pacientes, e um número aumentado na substância branca do lobo temporal lateral e em partes da substância branca parahipocampal (Akbarian et al., 1993b). Em 1996, estes achados foram parcialmente replicados em substância branca pré-frontal, com a descrição de declínio nas células neuronais contendo NOS na substância branca superficial (Akbarian et al., 1996).

1.3 NITROPRUSSIATO DE SÓDIO

O nitroprussiato de sódio é um nitrovasodilatador, descoberto em 1850, capaz de cruzar a barreira hematoencefálica e cujos efeitos hipotensores em seres humanos foram descritos pela primeira vez em 1929. Sofre degradação espontânea no organismo em condições fisiológicas normais em seu metabólito ativo, o NO (Barry, 1989; Ziai; Mirski, 2004).

Este medicamento vem sendo utilizado para tratamento em curto prazo da hipertensão arterial grave desde 1950 e, apesar de seus efeitos vasculares já serem bem conhecidos, ainda existe muito a ser investigado sobre seus efeitos no SNC e em transtornos neuropsiquiátricos, particularmente a esquizofrenia.

Em 2013, pesquisadores desenvolveram o primeiro trabalho em humanos avaliando os efeitos da administração aguda de nitroprussiato de sódio sobre os sintomas clínicos e a cognição na esquizofrenia (Hallak et al., 2013; Maia-de-Oliveira et al., 2015). Os resultados deste trabalho demonstraram um impacto significativo da administração aguda do nitroprussiato de sódio sobre os escores de escalas clínicas e testes cognitivos, com as medidas mais baixas de psicopatologia observadas por volta do 6º e 7º dias da administração da droga e o retorno progressivo às condições pré-administração ao longo de um mês. Estes resultados sugeriram a possibilidade de uma modulação farmacológica dos níveis de NO no SNC capaz de melhorar determinados sintomas da esquizofrenia refratários aos tratamentos antipsicóticos de primeira ou segunda geração atualmente disponíveis.

*“Conheça todas as teorias.
Domine todas as técnicas.
Mas ao tocar uma alma humana,
Seja apenas outra alma humana.”
(Carl Jung, 1875-1961)*

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Este projeto tem o objetivo de investigar os efeitos da administração repetida de nitroprussiato de sódio, um doador de NO, sobre os sintomas positivos, negativos e cognitivos em portadores de esquizofrenia. A hipótese principal subjacente à proposta é de que o aumento nos níveis de NO promovido pela administração repetida do nitroprussiato de sódio resultará em índices superiores de melhora – sobretudo nos sintomas positivos e negativos – em comparação com a administração de placebo.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

a) avaliar os efeitos do NPS sobre sintomas positivos, negativos e cognitivos em comparação com o PLB em pacientes portadores de esquizofrenia em termos de mudanças nas pontuações dos instrumentos:

- Escala de Avaliação Psiquiátrica Breve (BPRS);
- Escala de Avaliação das Síndromes Positiva e Negativa para Esquizofrenia (PANSS positiva e negativa);
- Escala de Impressão Clínica Geral – Esquizofrenia (CGI- SCH);
- *Stroop Color and Word Test*;
- N-back;
- Teste de Fluência Verbal.

b) investigar a segurança e tolerabilidade do NPS através de:

- registros na Escala de Avaliação de Efeitos Colaterais (UKU);
- avaliação de parâmetros fisiológicos (pressão arterial, frequência cardíaca e saturação de oxigênio) durante os procedimentos experimentais.

*“Para ser grande, sê inteiro: nada
Teu exagera ou exclui.
Sê todo em cada coisa. Põe quanto és
No mínimo que fazes.
Assim em cada lago a lua toda
Brilha, porque alta vive.”
(Pessoa, 1888-1935, p. 75)*

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 SUJEITOS

Os participantes foram convidados nos serviços ambulatoriais especializados em esquizofrenia e na unidade de enfermaria psiquiátrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP). O paciente e um familiar responsável foram informados e esclarecidos quanto às características e implicações do estudo, assentindo a participação voluntária por meio do termo de consentimento livre e esclarecido (conforme Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde sobre Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Ministério da Saúde), aprovado pelo Comitê de Ética do HCFMRP-USP (APÊNDICE A). Na ocasião, a garantia de isenção de prejuízos no acompanhamento clínico regular, em casos de recusa em participar do estudo ou desistência, foi firmada junto aos pacientes e responsáveis.

O recrutamento dos voluntários ocorreu de acordo com os seguintes critérios de inclusão: pacientes de ambos os sexos, com diagnóstico de esquizofrenia conforme critérios do DSM-IV-TR; em tratamento antipsicótico sem alterações por pelo menos 6 meses; com idade entre 18 e 45 anos; e pacientes refratários ou superrefratários ao tratamento antipsicótico existente. Os critérios de exclusão empregados foram: presença de condição médica relevante (como por exemplo, doenças cardiovasculares, doenças neurológicas primárias, insuficiência renal, doenças hepáticas, tireoidopatias, hiponatremia, hipovitaminoses, gravidez ou aleitamento materno); diagnóstico de abuso ou dependência de substâncias psicoativas ilícitas segundo os critérios do DSM-IV-TR; e história de hipersensibilidade ao nitroprussiato de sódio.

Foram incluídos 17 sujeitos com diagnóstico de esquizofrenia em tratamento medicamentoso com antipsicóticos de primeira e/ou segunda geração. Todos os participantes foram submetidos previamente a avaliação para a identificação de uma condição médica geral relevante: anamnese detalhada (história clínica e exame físico) com informações colhidas do próprio paciente, de seus familiares e de seu prontuário médico; tomografia computadorizada de crânio; avaliação cardiológica; função renal (ureia e creatinina); avaliação hepática (TGO, TGP, bilirrubinas, albumina, TP); função tireoidiana (TSH); exame toxicológico para rastreio dos metabólitos THC e benzoilecgonina e teste de gravidez.

3.2 INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO

Os pacientes convidados a participar do estudo foram avaliados inicialmente através da aplicação da Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV (*Structured Clinical Interview for DSM-IV - SCID-IV*) (Del-Ben et al., 2001) para confirmação do diagnóstico de esquizofrenia.

As avaliações dos sintomas positivos, negativos e cognitivos foram realizadas através da aplicação das seguintes escalas: Escala de Avaliação das Síndromes Positiva e Negativa para Esquizofrenia (*Positive and Negative Syndromes Scale – PANSS*) (Kay et al., 1987; Vessoni, 1993), Escala de Avaliação Psiquiátrica Breve (*Brief Psychiatric Rating Scale – BPRS*) (Zuardi et al., 1994), Escala de Impressão Clínica Global (*Clinical Global Impression – CGI*) (Lima et al., 2007).

Além das escalas, foram selecionados instrumentos de avaliação das funções cognitivas com especial observação para atenção, memória operacional, e fluência verbal. Os testes aplicados foram: *Stroop Color Word Test* (SCWT) (Stroop, 1935), N-back (Kane et al., 2007) e teste de fluência verbal (FAS) (Juhasz et al., 2012).

Os efeitos adversos das medicações foram medidos por meio da Escala de Avaliação de Efeitos Colaterais (*Udvalg for Kliniske Undersøgelser – UKU*) antes do início de cada procedimento.

Os instrumentos de avaliação de sintomas foram aplicados antes, a cada hora durante a infusão das drogas experimentais e ao final do procedimento, além do período de acompanhamento de 15, 30 e 60 dias após a última sessão experimental.

3.2.1. Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV – Versão Clínica (*Structured Clinical Interview for DSM-IV – Clinical Version – SCID-IV*)

A primeira versão da SCID foi desenvolvida a partir de 1980, acompanhando a publicação do Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais – terceira edição (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – DSM-III*) para auxiliar na confirmação diagnóstica e registro de impressões diagnósticas por meio de avaliação sistematizada. Em pesquisas clínicas, é uma entrevista bastante empregada para seleção dos participantes dos estudos pelo critério diagnóstico. A

SCID-IV é dividida em 10 módulos (A-J), precedidos de uma seção de Revisão Geral para mapear a entrevista. Cada módulo contém questões abertas que devem ser reproduzidas pelo entrevistador de acordo com o proposto no instrumento. É uma entrevista semiestruturada e organizada para que os critérios diagnósticos sejam integrados ao formato da entrevista. A folha de respostas da SCID-IV consta do Anexo A desta dissertação. A SCID-IV, traduzida e adaptada para o português (Del-Ben et al., 2001), foi utilizada para confirmação diagnóstica de pacientes portadores de esquizofrenia convidados a integrar o grupo de voluntários deste estudo.

3.2.2 Escala de Avaliação Psiquiátrica Breve (*Brief Psychiatric Rating Scale – BPRS*)

A BPRS foi criada em 1962 por Overall e Gorham. É uma escala de avaliação de gravidade de sintomas em quadros psicóticos. Desde sua criação versões diferentes foram desenvolvidas, inicialmente continha 16 itens que aumentaram para 18 itens em 1965, quando avaliação dos sintomas de excitação e desorientação foram acrescentados à versão original.

No estudo atual, foi aplicada a versão da escala modificada por Bech (1988), traduzida por Zuardi et al. (1994). Ela é composta por 18 itens, sendo pontuada de 0 (ausência de sintomas) a 4 (máximo de sintomas) (Anexo B).

3.2.3 Escala de Avaliação das Síndromes Positiva e Negativa para Esquizofrenia (*Positive and Negative Syndromes Scale – PANSS*)

A PANSS foi desenvolvida com o intuito de padronizar um instrumento de avaliação dos sintomas positivos e negativos da esquizofrenia. Ela é composta por trinta itens, que são divididos em três subescalas. Como se observa no Anexo C, a subescala positiva tem sete itens que avaliam em grau de intensidade de 1 a 7 (sendo 1 = ausência, 2 = mínimo, 3 = leve, 4 = moderado, 5 = moderadamente severo, 6 = severo, 7 = extremo) os seguintes sintomas: delírios, desorganização do pensamento, comportamento alucinatório, excitação, grandiosidade, desconfiança/persecutoriedade e hostilidade. A subescala negativa também contém sete itens que medem em grau de intensidade de 1 a 7 os sintomas: embotamento afetivo, retraimento emocional, contato pobre, retraimento social passivo/apático,

difficuldade no pensamento abstrato, falta de espontaneidade e fluência e pensamento estereotipado. A última subescala é a de psicopatologia geral com 16 itens. No presente estudo, foram utilizadas somente as subescalas positiva e negativa. (Kay et al., 1987; Vessoni, 1993).

3.2.4. Escala de Impressão Clínica Global – Esquizofrenia – Severidade da Doença (*Clinical Global Impression – Schizophrenia Scale – Severity of Illness – CGI-SCH*)

A CGI é uma escala concisa de avaliação de resposta a tratamentos. Porém pela falta de especificidade sobre sintomas psicóticos na esquizofrenia, Haro et al. (2003) criaram uma versão para preencher esta lacuna, desenvolveram a *CGI-Schizophrenia Scale*. A CGI-SCH tem duas categorias, uma de severidade da doença (*Severity of Illness – SI*) e outra de grau de mudança (*Degree of Change – DC*). A categoria SI avalia a condição clínica durante a semana prévia à entrevista. Já a categoria DC avalia a alteração da gravidade do transtorno em duas avaliações pontuais. Cada categoria contém cinco critérios de sintomas: positivo, negativo, depressivo, cognitivo e sintomas gerais; e uma escala de pontuação de 1 a 7 pontos. A escala SI foi eleita para o estudo pela melhor sensibilidade na avaliação de resposta do tratamento em comparação à DC. Foi aplicada a escala CGI-SCH traduzida e adaptada para o português por Lima et al. (2007) (Anexo D).

3.2.4 Escala de Avaliação de Efeitos Colaterais (*Udvalg for Kliniske Undersøgelser – UKU*)

A UKU foi desenvolvida para permitir uma avaliação detalhada de efeitos colaterais a medicações através de uma entrevista semiestruturada com itens bem definidos e funcionais para acessar os efeitos adversos de medicamentos psicotrópicos. O período de avaliação coberto pela escala é de 3 dias após uso da medicação, mas pode ser aplicada baseada no momento da avaliação ou na última visita (Anexo E).

3.2.5 *Stroop Color and Word Test* (SCWT)

Este teste foi criado com o intuito de avaliar a atenção seletiva, é amplamente empregado em estudos com portadores de esquizofrenia. Foram utilizados dois cartões ao invés dos três inicialmente propostos por Stroop (1935), de acordo com o procedimento usado por Liddle e Morris (1991): o primeiro cartão, que possui 100 palavras que designam cinco cores impressas na cor preta (tarefa controle), e o terceiro cartão, com 100 palavras que designam as mesmas cores, impressas em cores incongruentes com a designação (tarefa experimental) (Anexo F). Os parâmetros de desempenho na tarefa são o tempo gasto em cada um dos cartões e o número de erros cometidos. (Scarpina; Tagini, 2017)

3.2.6 N-back

A N-back é uma tarefa que avalia a memória de trabalho. (Kane et al., 2007). Tem a duração média de 6 minutos e consiste de séries de números apresentados ao examinando onde ele é requisitado, em intervalos variáveis, a relatar o número visto “n” posições atrás na sequência. Uma versão do teste impressa em cartões plastificados será utilizada neste estudo, com dois blocos distintos apresentados de forma intercalada. O primeiro e o terceiro com cinco perguntas cada sobre o último número visto (“0-back”, tarefa controle), e o segundo e quarto blocos, com cinco perguntas cada sobre o número apresentado duas cartas antes da última (“2-back”). Será computado o número de erros realizados durante a apresentação dos estímulos.

3.2.7 Teste de Fluência Verbal (FAS)

O FAS é um instrumento de avaliação cognitiva frequentemente empregado nas pesquisas clínicas para aferição da fluência verbal. A tarefa consiste na quantificação do maior número de palavras iniciadas pelas letras F, A e S evocadas pelo voluntário em um período de três minutos, sendo um minuto para cada inicial. Substantivos próprios, nomes comerciais ou marcas de produtos, assim como palavras derivadas de um substantivo já citado não são computadas. (Anexo G).

3.3 DROGAS

3.3.1 Nitroprussiato de sódio

O nitroprussiato de sódio ou nitroprusseto de sódio (NPS) aplicado nas sessões experimentais apresentava-se sob a forma farmacêutica de pó liofilizado para solução injetável endovenosa de acordo com o medicamento referência Nipride® (Biolab Sanus), cuja composição continha um frasco-ampola de 50 mg de NPS diidratado e uma ampola de 2 mL de diluente de solução de glicose a 5 %.

A dose necessária para se obter uma resposta clinicamente adequada para o controle da PA é variável e deve ser titulada conforme a idade do paciente e a intensidade de efeito desejado. A maioria dos pacientes hipertensos responde a uma infusão entre 0,5 a < 2 µg/kg/min (Papadopoulos et al., 2007).

Foi utilizada em cada procedimento, uma ampola com 50 mg da droga, diluída em 500 mL de solução de glicose a 5%, obtendo concentração final de 100 mg/mL.

O NPS foi administrado por via endovenosa contínua controlada por bomba de infusão a 0,5 µg/kg/min, durante 240 minutos, com o voluntário rigorosamente monitorado para que, diante de alterações significativas dos parâmetros de pressão arterial (PA) ou hemodinâmicos, a diminuição da dose ou interrupção da infusão ocorressem prontamente.

Considerando-se a concentração da substância ativa em solução conforme Tabela 1, as fórmulas utilizadas para calcular o número de gotas por minuto a serem administradas na bomba de infusão foram (1) e (2):

$$[\text{valor posológico } (\mu\text{g/kg/min})] \times (\text{peso do paciente em kg}) = \text{número } \mu\text{g/min} \quad (1)$$

$$\text{número } \mu\text{g/min} \div \mu\text{g/gotas} = \text{número gotas/min} \quad (2)$$

Tabela 1 – Quantidade de substância ativa contida em diferentes soluções de nitroprussiato de sódio

(1 mL = 17 gotas = 50 µgotas)			
50 mg de NPS dissolvidos em solução de	Quantidade de substância ativa contida em dissolvido		
	1 mL	1 gota	1 µgota
1000 mL de glicose a 5%	50 µg	3 µg	1 µg
500 mL de glicose a 5%	100 µg	6 µg	2 µg
250 mL de glicose a 5%	200 µg	12 µg	4 µg

Fonte: Bula do medicamento Nipride® (Biolab Sanus).

Como a substância é sensível à luz, foram empregadas soluções preparadas no máximo duas horas antes do início do procedimento, protegidas por material opaco apropriado e administradas através de equipo fotossensível específico para uso em bomba de infusão.

3.3.2 Placebo

O placebo consistia de solução de glicose a 5% em frasco de 500 mL protegido por material opaco e administrado através de via endovenosa por meio de equipo fotossensível utilizando-se uma bomba de infusão, cuja velocidade empregada foi também calculada segundo dose de 0,5 µg/kg/min durante período de 240 minutos.

3.4 PROCEDIMENTOS

3.4.1 Recrutamento

O recrutamento foi realizado nos ambulatórios de psiquiatria e na unidade de enfermaria psiquiátrica do HCFMRP-USP, assim como por indicações diretas de especialistas em esquizofrenia de serviços privados.

Os pacientes foram contatados para agendamento de avaliação inicial, na qual foram informados sobre o estudo e suas implicações, esclarecidas possíveis dúvidas sobre o NPS e feita a leitura e assinatura do TCLE. Também foi aplicada a SCID-IV para confirmação do diagnóstico de esquizofrenia, assim como todos os instrumentos de avaliação de sintomas para obtenção de parâmetros iniciais.

3.4.2 Protocolo experimental

O delineamento do estudo foi definido como duplo-cego, randomizado, cruzado e controlado por placebo.

As sessões de infusão do NPS foram realizadas em uma sala de procedimentos da unidade de enfermaria de psiquiatria do HCFMRP-USP equipada com aparelhos de monitoramento cardíaco, instalações de oxigênio, aspirador central e outros itens de segurança.

Posteriormente ao convite e consentimento para participação no estudo, os pacientes foram mantidos em tratamento com medicação antipsicótica padrão por um período inicial, necessário para que a investigação clínica fosse concluída, considerando-se os critérios de inclusão e exclusão. Em seguida, os voluntários foram randomizados para início de tratamento com NPS ou PLB.

Cada participante foi submetido ao protocolo experimental constituído por 2 blocos, sendo cada bloco composto por 4 sessões sucessivas de PLB ou de NPS. O intervalo estabelecido entre as sessões foi de 15 dias, com variações de no máximo 2 dias em ocasiões especiais (como feriados). Ao final de um bloco, ocorria o cruzamento automático para o outro.

Em cada sessão, o participante foi internado para que pudesse ter toda a cobertura de assistência do HCFMRP-USP e recebia alta logo após o procedimento, exceto aqueles voluntários já previamente em internação integral por quadro agudo, que permaneciam internados a critério da equipe da unidade.

Antes de iniciar o experimento, a monitorização cardíaca era instalada e o voluntário submetido a uma punção venosa para manutenção de uma via de acesso para administração das drogas experimentais (NPS ou PLB). As rotinas de uso de medicações diárias e alimentação foram preservadas.

No procedimento propriamente dito, a solução de NPS ou de PLB era preparada por profissional técnico em laboratório, que também foi responsável pela distribuição aleatória da ordem de infusão de cada voluntário, garantindo o cegamento.

A administração da solução preparada era realizada por bomba de infusão endovenosa contínua, à velocidade de 0,5 µg/kg/min, durante 240 minutos; sob responsabilidade de profissional médico com suporte de anestesiológista experiente no manejo de nitroprussiato de sódio.

Em razão da fotossensibilidade do NPS, foram utilizados materiais com proteção à luz, como equipo fotossensível e embalagem opaca para soro, em todos os procedimentos. A replicação dos cuidados foi rigorosamente observada para que fosse mantido o protocolo cego.

As escalas de avaliação foram aplicadas imediatamente antes e a cada hora após o início da administração da droga, durante o período total de quatro horas de

infusão. A avaliação cognitiva foi realizada 30 minutos antes do término do experimento.

Após o encerramento das 8 sessões experimentais, os sujeitos passaram por avaliações com as escalas e testes cognitivos 15, 30 e 60 dias após a última infusão

A descrição de todo o procedimento experimental do estudo foi representada na Tabela 2.

Os participantes, a equipe técnica da enfermagem e a pesquisadora responsável pelas avaliações clínicas e neuropsicológicas não tiveram conhecimento sobre a droga que os pacientes receberam nas sessões experimentais. Os participantes foram submetidos a infusão de nitroprussiato de sódio e placebo exatamente nas mesmas condições experimentais.

No caso do surgimento de efeitos colaterais ou de piora clínica do paciente, o experimento poderia ser suspenso. A segurança e o bem estar dos pacientes foram prioritários para todos os profissionais envolvidos na realização do estudo.

Tabela 2 – Descrição do protocolo experimental

Tempo	Procedimento
Internação	- Avaliações de rotina da enfermaria de psiquiatria do HCFMRP-USP - Triagem e diagnóstico (SCID-IV)
Sessão experimental quinzenal	
T0 (<i>baseline</i>)	- Início da monitoração de FC, PA e satO ₂ - Punção venosa - Escalas: BPRS, PANSS, CGI e UKU
Início da infusão (NPS ou PLB)	
T1 (60 minutos)	- Escalas: BPRS, PANSS e CGI
T2 (120 minutos)	- Escalas: BPRS, PANSS e CGI
T3 (180 minutos)	- Escalas: BPRS, PANSS e CGI
210 minutos	- Testes: SCWT, N-back, FAS
T4 (240 minutos)	- Escalas: BPRS, PANSS e CGI
Término da infusão	
Encerramento de 8 sessões experimentais	
Reavaliação após 15 dias	- Escalas: BPRS, PANSS, CGI e UKU - Testes: SCWT, N-back, FAS
Reavaliação após 30 dias	- Escalas: BPRS, PANSS, CGI e UKU - Testes: SCWT, N-back, FAS
Reavaliação após 60 dias	- Escalas: BPRS, PANSS, CGI e UKU - Testes: SCWT, N-back, FAS

O protocolo experimental completo apresentava um total de 8 sessões experimentais seguido por reavaliações de *follow-up* em 15, 30 e 60 dias após última infusão. Cada sessão tinha duração de infusão de 4 horas e era repetida quinzenalmente por 4 vezes para PLB e outras 4 vezes para NPS, conforme randomização do início da droga.

3.5. ANÁLISE DOS DADOS

Os dados referentes aos instrumentos foram codificados manualmente e alocados em banco de dados.

As análises estatísticas foram realizadas através do programa estatístico *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)*, versão 17.0 (*SPSS-Incorporation*).

A análise dos dados demográficos e clínicos da amostra foi realizada por meio de estatística descritiva.

Para avaliar o efeito do NPS nos escores BPRS, PANSS, SCWT, N-back e FAS, os dados foram submetidos a análise de variância de medidas repetidas, para modelos de estudo *crossover*. Quando ocorreram diferenças estatisticamente significativas na análise geral, esta foi seguida de análise de variância de medidas repetidas para as sessões de NPS e PLB de maneira independente, além de teste *post-hoc* de Bonferroni para avaliar a manutenção da significância. Por fim, foram realizados teste t *de Student* para avaliações independentes.

A comparação entre a avaliação inicial e a final das sessões experimentais foi realizada utilizando-se o teste t *de Student* para avaliações pareadas.

A análise da CGI-SCH, considerando que é uma medida não-paramétrica, foi realizada através do teste de Friedman.

O nível de significância adotado para todas as análises foi de $p < 0,05$.

“Parece que a mente ficou mais clara.” (M.G.S., 2015)

“O pensamento expande.” (T.B.L., 2015)

“Ansiedade... de repente... calma. Estranho novo?” (C.E.R.C., 2016)

4 RESULTADOS

4.1 COLETA DE DADOS

A coleta de dados iniciou-se em 04 de março de 2015, com conclusão prevista para final de 2018. No total, 14 sujeitos completaram o protocolo da pesquisa, dos 17 recrutados inicialmente. Um sujeito abandonou o estudo por dificuldade de locomoção de outro município para Ribeirão Preto, tendo realizado 2 sessões experimentais. Outro sujeito desistiu de participar após 4 infusões realizadas, por vontade pessoal. Não foram identificados quaisquer efeitos colaterais ou prejuízos que pudessem ter acarretado tal decisão. O terceiro participante precisou ser retirado do estudo, pois após a quarta sessão experimental foi internado no município de origem para investigação de doença hematológica (de acordo com informação cedida por familiar, a suspeita era de leucemia mieloide crônica). Todo o suporte foi dado ao voluntário e seus familiares e o cegamento foi quebrado a fim de fornecer informações fidedignas acerca do uso das medicações prévias ao quadro hematológico para auxílio na elucidação diagnóstica, assim foi revelado o que o paciente recebera 4 infusões de placebo, ou seja, solução de glicose a 5%.

A Figura 1 abaixo descreve o processo de recrutamento e seleção dos voluntários para o ensaio clínico e o tamanho da amostra em cada fase do mesmo.

Figura 1 – Fluxograma do processo de recrutamento da amostra.

O recrutamento foi realizado nos ambulatórios de psiquiatria e na unidade de enfermagem psiquiátrica do HCFMRP-USP, assim como por indicações diretas de especialistas em esquizofrenia de serviços privados.

4.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS

Os dados demográficos e clínicos revelaram uma amostra predominantemente de indivíduos do sexo masculino (85,71%) em relação ao sexo feminino (14,28%). Essa heterogeneidade em relação ao gênero, com predomínio masculino dentre os portadores de esquizofrenia, é congruente com evidências de associação entre gênero masculino e severidade nas dimensões patológicas da esquizofrenia (Roy et al., 2001; Van Os; Kapur, 2009). A média do tempo de doença foi de 143,14 meses, indicando a cronicidade do quadro que acometia os voluntários. Apesar disso, os sujeitos apresentavam bom nível de escolaridade, além de média de idade favorável para avaliação cognitiva. Contudo, observa-se que a amostra foi composta quase em sua totalidade por usuários de clozapina (92,86%), com alguns em uso de potencializadores do tratamento convencional, com lamotrigina e/ou APG ou ASG, retratando um grupo de pacientes esquizofrênicos refratários ou superrefratários.

Os dados clínicos e demográficos da amostra do estudo estão apresentados na Tabela 3.

Tabela 3 – Caracterização sociodemográfica dos sujeitos recrutados para as sessões experimentais.

Variável		Amostra (n=14) (%)
Sexo	Masculino	12 (85,71%)
	Feminino	2 (14,28%)
Idade	X anos (DP)	31,71 (5,59)
Escolaridade	≤ 11 anos	5 (35,71%)
	> 11 anos	9 (64,28%)
Tempo de doença	X meses (DP)	143,14 (45,50)
Etnia	Branco	10 (71,43%)
	Negro/Pardo	3 (21,43%)
	Amarelo	1 (7,14%)
Tabagismo	Sim	1 (7,14%)
	Não	13 (92,86%)

	Variável	Amostra (n=14) (%)
Clozapina	Sem uso	1 (7,14%)
	0 a 400 mg/dia	5 (35,71%)
	401 a 600 mg/dia	4 (28,57%)
	601 a 900 mg/dia	4 (28,57%)
Lamotrigina	Em uso	4 (28,57%)
APG ou ASG	Monoterapia	1 (5,88%)
	Potencialização	4 (23,52%)
Outros fármacos	AVP/ AD/ TPM/ BZ	13 (92,86%)

n= frequência; X= média; DP= desvio padrão; APG= antipsicótico de primeira geração; ASG= antipsicótico de segunda geração; AVP= ácido valproico; AD= antidepressivo; TPM= topiramato; BZ=benzodiazepínico.

4.3 PARÂMETROS FISIOLÓGICOS E EFEITOS COLATERAIS

Os parâmetros fisiológicos (pressão arterial, frequência cardíaca e saturação de oxigênio) foram avaliados de maneira independente para cada sessão experimental. Embora tenham sido observadas variações estatisticamente significativas, não houve manifestações clínicas para nenhum dos parâmetros fisiológicos aferidos em nenhum dos momentos de registro dos mesmos (*baseline*, 60 minutos, 120 minutos, 180 minutos e 240 minutos).

A análise de variância de medidas repetidas para a pressão arterial sistólica (PAS) demonstrou variação significativa para menos em todas as quatro sessões com NPS (1ª sessão $F_{4,44}=9,09$; $p<0,01$ – 2ª sessão $F_{4,44}=7,99$; $p<0,01$ – 3ª sessão $F_{4,44}=18,65$; $p<0,01$ – 4ª sessão $F_{4,44}=12,65$; $p<0,01$). Curiosamente, o mesmo ocorreu em duas das quatro sessões em que foi administrado o PLB (1ª sessão $F_{4,56}=0,72$; $p=0,58$ – 2ª sessão $F_{4,56}=3,10$; $p=0,02$ – 3ª sessão $F_{4,52}=0,41$; $p=0,80$ – 4ª sessão $F_{4,52}=3,11$; $p=0,02$).

Tal achado também foi reproduzido para a pressão arterial diastólica (PAD), tanto nas sessões de administração de NPS (1ª sessão $F_{4,44}=7,74$; $p<0,01$ – 2ª sessão $F_{4,52}=10,79$; $p<0,01$ – 3ª sessão $F_{4,52}=11,13$; $p<0,01$ – 4ª sessão $F_{4,48}=9,64$; $p<0,01$) como PLB (1ª sessão $F_{4,56}=0,73$; $p=0,57$ – 2ª sessão $F_{4,56}=3,07$; $p=0,02$ – 3ª sessão $F_{4,52}=0,60$; $p=0,66$ – 4ª sessão $F_{4,52}=2,78$; $p=0,04$).

Já em relação à frequência cardíaca (FC), não foi encontrado efeito do NPS (1ª sessão $F_{4,44}=0,70$; $p=0,59$ – 2ª sessão $F_{4,52}=1,15$; $p=0,34$ – 3ª sessão $F_{4,52}=2,30$; $p=0,07$ – 4ª sessão $F_{4,48}=3,28$; $p=0,02$). Assim como já ocorrera com as medidas de PA, foram observadas algumas modificações, embora não clinicamente significativas, nas sessões de administração de PLB (1ª sessão $F_{4,56}=0,85$; $p=0,50$ – 2ª sessão $F_{4,56}=2,35$; $p=0,06$ – 3ª sessão $F_{4,52}=2,91$; $p=0,03$ – 4ª sessão $F_{4,52}=1,24$; $p=0,31$).

Não foram verificadas variações significativas na oxigenação sanguínea ao longo das sessões no ensaio, em quaisquer das condições (NPS: (1ª sessão $F_{4,44}=1,56$; $p=0,20$ – 2ª sessão $F_{4,52}=2,09$; $p=0,10$ – 3ª sessão $F_{4,52}=1,29$; $p=0,28$ – 4ª sessão $F_{4,48}=2,41$; $p=0,06$) e PLB: (1ª sessão $F_{4,56}=0,82$; $p=0,52$ – 2ª sessão $F_{4,56}=1,20$; $p=0,32$ – 3ª sessão $F_{4,52}=1,21$; $p=0,38$ – 4ª sessão $F_{4,52}=1,65$; $p=0,17$)).

Em relação aos efeitos colaterais, não foram relatados efeitos colaterais significativos em nenhuma das duas condições do estudo.

4.4 AVALIAÇÃO COM A BPRS

A análise de variância de medidas repetidas com modelo *crossover* identificou um efeito do fator tempo ($F_{39,507}=29,36$; $p<0,01$) considerando o período completo de seguimento (quatro aplicações quinzenais de NPS e quatro aplicações quinzenais de PLB), mas não efeito da ordem de aplicação ($p=0,37$). Posteriormente, uma análise de variância de medidas repetidas considerando somente as sessões NPS e PLB de maneira independente, com cada uma das sessões, evidenciou um efeito do fator tempo para as sessões NPS ($F_{4,52}=70,28$; $p<0,01$ – $F_{4,52}=27,23$; $p<0,01$; $F_{4,52}=23,45$; $p<0,01$; $F_{4,48}=35,83$; $p<0,01$), mas não para as sessões PLB (Figura 2).

Figura 2 – Gráfico da média dos escores totais da BPRS nas sessões experimentais do estudo

Média dos escores totais da BPRS em todas as sessões experimentais do estudo. A linha cheia com representação gráfica em losango representa os escores da BPRS com administração de NPS e a representação quadriculada representa as sessões de administração de PLB. As linhas verticais acima e abaixo de cada linha correspondem ao erro padrão da média (EPM). Os asteriscos indicam as diferenças estatísticas com $p < 0,05$.

Essa interação permitiu a realização de testes t para amostras independentes em cada ponto, os quais demonstraram diferenças entre os escores nas condições NPS e PLB a partir da segunda hora de avaliação da primeira sessão experimental, e posteriormente a partir da primeira hora de infusão nas sessões seguintes, durante as três horas restantes em cada sessão.

A partir da observação de que no início de cada sessão experimental havia um novo aumento dos sintomas avaliados, ainda que para níveis inferiores aos da sessão inicial, optamos por realizar uma comparação entre os escores que antecederam as infusões do NPS e do PLB. Esta análise mostrou a ocorrência de uma diferença significativa entre as duas condições, com escores menores quando os pacientes estavam recebendo o NPS ($F_{1,13}=9,16$; $p=0,01$).

Esse achado foi reforçado pela comparação do valor inicial de quando os pacientes recebiam cada uma das drogas com o valor final das sessões

experimentais, que apontou uma diminuição significativa dos escores apenas durante a administração de NPS ($t = 8,26$; $gl = 7$; $p < 0,01$) (Figura 3).

Figura 3 – Gráfico dos escores totais da BPRS na primeira sessão e na última avaliação da última sessão

Escores totais da BPRS na primeira sessão (período *baseline* inicial) e na última avaliação da última sessão). A linha cheia com representação gráfica em losango representa os escores da BPRS sob a administração de NPS e a representação quadriculada representa os escores sob a administração de PLB. O asterisco indica diferenças estatísticas com $p < 0,05$ entre as médias iniciais (*baseline*) e finais.

A comparação entre os valores iniciais, os valores na última sessão de NPS e os valores após 15, 30 e 60 dias apontou uma manutenção da diminuição significativa dos escores da BPRS, indicando uma sustentação dos efeitos aditivos do NPS ao tratamento antipsicótico ($F_{4,52}=52,45$; $p < 0,01$). A análise dos escores iniciais (*baseline*) em relação aos dias de acompanhamento após o fim do ensaio mostrou diminuições significativas nos dias 15 ($t=5,95$; $gl=13$; $p < 0,01$), 30 ($t=6,47$; $gl=13$, $p < 0,01$) e 60 ($t=5,51$; $gl=13$; $p < 0,01$) (Figura 4).

Figura 4 – Gráfico dos escores totais da BPRS na primeira sessão e nas sessões de acompanhamento

Escores totais da BPRS na primeira sessão (*baseline*) e nas sessões de acompanhamento (*follow-up*) após 15 dias – D15, 30 dias – D30 e 60 dias – D60. O asterisco indica diferença estatística com $p < 0,05$.

4.5 AVALIAÇÃO COM A PANSS POSITIVA

A análise de variância de medidas repetidas com modelo *crossover* para a PANSS positiva também encontrou um efeito do fator tempo ($F_{39,507}=17,52$; $p < 0,01$) considerando o período completo de seguimento, mas nenhum efeito da ordem de aplicação.

Assim como ocorreu com a BPRS, uma análise de variância de medidas repetidas considerando somente as sessões NPS e PLB de maneira independente em cada uma das sessões evidenciou um efeito do fator tempo nas sessões de administração de NPS ($F_{4,52}=35,56$; $p < 0,01$ – $F_{4,52}=18,49$; $p < 0,01$; $F_{4,52}=12,09$; $p < 0,01$; $F_{4,52}=14,20$; $p < 0,01$), mas não para as sessões PLB ($F_{4,56}=1,85$; $p=0,13$ – $F_{4,56}=1,71$; $p=0,16$; $F_{4,56}=1,23$; $p=0,31$; $F_{4,52}=0,49$; $p=0,77$) com relação à pontuação da PANSS positiva (Figura 5).

Figura 5 – Gráfico dos escores da PANSS positiva em todas as sessões experimentais do estudo

Escores da PANSS positiva em todas as sessões experimentais do estudo. A linha cheia com representação gráfica em losango representa os escores da BPRS sob a administração de NPS e a representação quadriculada representa as médias sob a administração de PLB. As linhas verticais acima e abaixo de cada representação gráfica correspondem ao erro padrão da média (EPM). Os asteriscos indicam diferenças estatísticas com $p < 0,05$.

Novamente, assim como ocorreu com a BPRS, em cada sessão experimental havia um aumento dos sintomas avaliados com relação ao final da sessão anterior. Assim, optamos por realizar uma comparação entre os escores que antecederam as infusões de NPS e PLB e observamos que ocorria uma diferença significativa para escores menores em favor de quando os pacientes estavam recebendo o NPS ($F_{3,36}=17,96$; $p < 0,01$) relativamente ao PLB ($F_{3,39}=0,58$; $p = 0,63$).

A comparação do valor inicial de quando os pacientes recebiam cada uma das drogas com o valor final das sessões experimentais apontou uma diminuição significativa dos escores apenas durante a administração de NPS ($t = 8,89$; $gl = 7$; $p < 0,01$), como demonstra a Figura 6 abaixo.

Figura 6 – Gráfico dos escores da PANSS positiva na primeira sessão e na última sessão

Escores da PANSS positiva na primeira sessão (*baseline*) e na última avaliação da última sessão. A barra preta representa os escores da PANSS positiva sob a administração de NPS e a barra cinza representa a pontuação média sob a administração de PLB. O asterisco indica diferenças estatísticas com $p < 0,05$.

A comparação entre os valores iniciais, a última sessão de NPS e após 15, 30 e 60 dias apontou uma manutenção da diminuição significativa dos escores da PANSS positiva, reforçando os efeitos aditivos do NPS ao tratamento antipsicótico ($F_{4,52}=31,82$; $p < 0,01$). A análise dos escores iniciais (*baseline*) em relação aos dias de acompanhamento apresentou uma diminuição significativa nos dias 15 ($t=5,78$; $gl=13$; $p < 0,01$), 30 ($t=5,43$; $gl=13$; $p < 0,01$) e 60 ($t=5,90$; $gl=13$; $p < 0,01$) (Figura 7).

Figura 7 – Gráfico dos escores totais da PANSS positiva na primeira sessão e nas sessões de acompanhamento

Escores totais da PANSS Positiva na primeira sessão (*baseline*) e nas sessões de acompanhamento (*follow-up*) após 15 dias – D15, 30 dias – D30 e 60 dias – D60. O asterisco indica diferença estatística com $p < 0,05$.

4.6 AVALIAÇÃO COM A PANSS NEGATIVA

Assim como ocorreu com a BPRS e com a PANSS positiva, a análise de variância de medidas repetidas considerando os escores da PANSS negativa também evidenciou efeito do fator tempo ($F_{39,507}=16,52$; $p < 0,01$). Na análise independente, o grupo NPS apresentou diferenças nos escores da PANSS negativa, quando comparadas suas medidas entre si ($F_{4,52}=42,30$; $p < 0,01$ – $F_{4,52}=12,57$; $p < 0,01$; $F_{4,52}=6,30$; $p < 0,01$; $F_{4,52}=6,44$; $p < 0,01$). Já o grupo PLB não apresentou diferenças entre os escores de cada sessão ($F_{4,56}=0,23$; $p=0,92$ – $F_{4,56}=0,75$; $p=0,56$; $F_{4,52}=1,00$; $p=0,41$; $F_{4,52}=0,97$; $p=0,43$) (Figura 8). Cabe ressaltar que os pacientes randomizados inicialmente para o grupo NPS apresentavam escores significativamente maiores na PANSS negativa que aqueles inicialmente randomizados para o grupo PLB e, ainda assim, apresentaram reduções significativas quando recebendo NPS, mas não PLB.

Figura 8 – Gráfico dos escores da PANSS negativa em todas as sessões experimentais do estudo

Escores da PANSS Negativa em todas as sessões experimentais do estudo. A linha cheia com representação gráfica em losango representa os escores da PANSS Negativa sob a administração de PLB e a representação quadriculada representa as médias sob a administração de NPS. As linhas verticais acima e abaixo de cada representação gráfica correspondem ao erro padrão da média (EPM). Os asteriscos indicam diferenças estatísticas com $p < 0,05$.

Na comparação entre os escores que antecederam as infusões de NPS e PLB, observamos novamente uma diferença significativa para escores menores em favor de quando os pacientes estavam recebendo o NPS ($F_{3,36}=13,89$; $p < 0,01$), mas não PLB ($F_{3,39}=0,28$; $p=0,84$).

A comparação do valor inicial de quando os pacientes recebiam cada uma das drogas com o valor final das sessões experimentais apontou uma diminuição significativa dos escores apenas durante a administração de NPS ($t = 6,65$; $gl = 13$; $p < 0,01$), conforme representado na Figura 9.

Figura 9 – Gráfico dos escores da PANSS negativa na primeira sessão e na última avaliação da última sessão

Escores da PANSS Negativa na primeira sessão (*baseline*) e na última avaliação da última sessão. A barra preta representa os escores da PANSS Negativa sob a administração de NPS e a barra cinza representa a pontuação média sob a administração de PLB. O asterisco indica diferenças estatísticas com $p < 0,05$.

Assim como no caso da PANSS positiva, a comparação entre os valores iniciais, a última sessão de NPS e após 15, 30 e 60 dias apontou uma manutenção da diminuição significativa dos escores da PANSS negativa ($F_{4,52}=27,95$; $p < 0,01$). A análise dos escores iniciais (*baseline*) em relação aos dias de acompanhamento apresentou uma diminuição significativa nos dias 15 ($t=6,55$; $gl=13$; $p < 0,01$), 30 ($t=5,99$; $gl=13$, $p < 0,01$) e 60 ($t=6,72$; $gl=13$; $p < 0,01$), representada na Figura 10 abaixo.

Figura 10 – Gráfico dos escores totais da PANSS negativa na primeira sessão e nas sessões de acompanhamento

Escores totais da PANSS Negativa na primeira sessão (*baseline*) e nas sessões de acompanhamento (*follow-up*) após 15 dias – D15, 30 dias – D30 e 60 dias – D60. O asterisco indica diferença estatística com $p < 0,05$.

4.7 AVALIAÇÃO COM A CGI-SCH

Com a finalidade de reforçar os dados obtidos com as escalas de mensuração de sintomas do paciente, optamos por utilizar uma escala de avaliação da percepção da evolução clínica do paciente pelo avaliador, neste caso, a CGI-SCH. Como essa é uma escala com pontuação categórica o teste utilizado para avaliação das medidas repetidas foi o teste de Friedman.

Assim como ocorreu com as outras avaliações, novamente foi observado um efeito do fator tempo ($F_{r\chi^2}=259,61$; $gl=39$; $p<0,01$) e, quando avaliados de maneira independente, o grupo NPS apresentou diferenças nos escores da CGI-SCH na comparação de sessão a sessão ($F_{r\chi^2}=21,19$; $gl=4$; $p<0,01$ – $F_{r\chi^2}=23,03$; $gl=4$; $p<0,01$ – $F_{r\chi^2}=29,74$; $gl=4$; $p<0,01$ – $F_{r\chi^2}=27,74$; $gl=4$; $p<0,01$). Já o grupo PLB não apresentou diferenças entre os escores de cada sessão ($F_{r\chi^2}=\text{sem diferença}$; $gl=4$; $p=1$ – $F_{r\chi^2}=8,00$; $gl=4$; $p<0,09$ – $F_{r\chi^2}=\text{sem diferença}$; $gl=4$; $p=1$ – $F_{r\chi^2}=\text{sem diferença}$; $gl=4$; $p=1$) (Figura 11).

Figura 11 - Gráfico dos escores da CGI-SCH em todas as sessões experimentais do estudo

Escores da CGI-SCH em todas as sessões experimentais do estudo. A linha cheia com representação gráfica em losango representa os escores da CGI-SCH sob a administração de NPS e a representação quadriculada representa as médias sob a administração de PLB. As linhas verticais acima e abaixo de cada representação gráfica correspondem ao erro padrão da média (EPM). Os asteriscos indicam diferenças estatísticas com $p < 0,05$.

Assim como ocorrera com as escalas sintomatológicas anteriores, a avaliação com a CGI-SCH também apresentou uma manutenção da diminuição significativa dos escores durante o acompanhamento ($F_{4,52}=20,37$; $p < 0,01$) e na comparação da pontuação na avaliação inicial com aquela obtida nos dias 15 ($t=4,51$; $gl=13$; $p < 0,01$), 30 ($t=4,37$; $gl=13$; $p < 0,01$) e 60 ($t=3,89$; $gl=13$; $p < 0,01$) (Figura 12).

Figura 12 – Gráfico dos escores totais da CGI-SCH na primeira sessão e nas sessões de acompanhamento

Escores totais da CGI-SCH na primeira sessão (*baseline*) e nas sessões de acompanhamento (*follow-up*) após 15 dias – D15, 30 dias – D30 e 60 dias – D60. O asterisco indica diferença estatística com $p < 0,05$.

4.8 AVALIAÇÕES COGNITIVAS

4.8.1 Stroop Color Word Test

A análise do efeito da administração do NPS e PLB em relação ao desempenho nos testes cognitivos não identificou nenhuma superioridade da adição do NPS ao tratamento habitual em relação ao PLB.

Com respeito ao SCWT, a análise de variância de medidas repetidas considerando o tempo de realização da leitura da prancha 1 não mostrou diferenças entre as sessões ($F_{7,70}=0,77$; $p=0,98$), assim como a análise do número de erros ($F_{7,70}=1,34$; $p=0,24$). O mesmo ocorreu em relação à prancha 2 do SCWT (tempo de leitura – $F_{7,70}=0,21$; $p=0,61$ e número de erros – $F_{7,70}=1,29$; $p=0,27$). Os dados referentes ao SCWT são apresentados nas Figura 13 e 14, abaixo.

Figura 13 – Gráfico do tempo médio de leitura das pranchas do SCWT em todas as sessões experimentais do estudo

Tempo médio de leitura das pranchas do SCWT em todas as sessões experimentais do estudo (NPS e PLB). A linha cheia com representação gráfica em losango representa os tempos de leitura da prancha 1 e a representação quadriculada representa os tempos de leitura da prancha 2.

Figura 14 – Gráfico da média de erros cometidos nas pranchas do SCWT em todas as sessões experimentais do estudo

Média de erros cometidos nas pranchas do SCWT em todas as sessões experimentais do estudo (NPS e PLB). A linha cheia com representação gráfica em losango representa os erros cometidos na prancha 1 e a representação quadriculada representa os erros na prancha 2.

Entretanto, a avaliação dos sintomas cognitivos durante o acompanhamento ao fim das sessões experimentais mostrou um melhor desempenho no SCWT, como evidenciado por um menor tempo de leitura na prancha 2 ($F_{4,44}=3,18$; $p=0,02$), particularmente quando comparados os desempenho na avaliação inicial e no dia 15 ($t=2,70$; $gl=11$; $p=0,02$), contudo não houve manutenção da significância após teste *post-hoc* de Bonferroni. Esta melhora, no entanto, não se sustentou nos dias 30 e 60 (Figura 15). Também foi observado um menor número de erros na prancha 2 durante o acompanhamento ($F_{4,44}=3,61$; $p=0,01$), especialmente nos dias 30 ($t=2,65$; $gl=11$; $p=0,02$) e 60 ($t=3,24$; $gl=11$; $p<0,01$) (Figura 16).

Figura 15 – Gráfico de tempo médio de leitura na prancha 2 do SCWT na primeira sessão e nas sessões de acompanhamento

Tempo médio de leitura na prancha 2 do SCWT na primeira sessão (*baseline*) e nas sessões de acompanhamento (*follow-up*) após 15 dias (D15), 30 dias (D30) e 60 dias (D60). O asterisco indica diferença estatística com $p<0,05$ entre as médias.

Figura 16 – Gráfico dos erros cometidos na prancha 2 do SCWT na primeira sessão e nas sessões de acompanhamento

Erros cometidos na prancha 2 do SCWT na primeira sessão (*baseline*) e nas sessões de acompanhamento (*follow-up*) após 15 dias (D15), 30 dias (D30) e 60 dias (D60). O asterisco indica diferença estatística com $p < 0,05$ entre as médias.

4.8.2 Teste de Fluência Verbal

Quanto ao FAS, a análise de variância de medidas repetidas também não identificou diferenças entre as sessões ($F_{7,70}=0,50$; $p=0,83$) (Figura 17).

Figura 17 – Gráfico da média do número total de palavras geradas no FAS em todas as sessões experimentais do estudo

Média do número total de palavras geradas no teste FAS em todas as sessões experimentais do estudo (NPS e PLB).

4.8.3 N-back

Da mesma forma, não foram encontradas diferenças na comparação dos dados da N-back ($F_{7,70}=1,03$; $p=0,42$) (Figura 18).

Figura 18 – Gráfico da média de erros obtidos na N-back em todas as sessões experimentais do estudo

Média de erros durante aplicação do instrumento N-back em todas as sessões experimentais do estudo (NPS e PLB).

“Se você tem dúvida sobre alguma decisão a ser tomada, silencie e espere por Mim, e nunca se apresse a fazer algo sem a Minha benção. Saiba sempre em que direção está indo e você não se perderá pelo caminho; (...)”
(Eileen Caddy, 1986, p.)

5 DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo evidenciaram uma melhora significativa nos sintomas positivos e negativos após a infusão de NPS em uma população de portadores de esquizofrenia crônica e refratária ou superrefratária ao uso de antipsicóticos em um estudo com delineamento cruzado, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo ainda inédito na literatura. Esta melhora não apenas foi observada nas primeiras horas dos experimentos, como se mostrou sustentada ao final das avaliações de acompanhamento aos 15, 30 e 60 dias subsequentes, apoiando os achados de Hallak et al. (2013) de que este doador de óxido nítrico pode ter efeitos benéficos em pacientes com esquizofrenia.

Os dados demográficos do estudo revelaram uma amostra de sujeitos portadores de esquizofrenia com uma apresentação mais severa do transtorno, tanto pela cronicidade medida pelo tempo médio de doença de 143,14 meses (com desvio padrão de 45,50) que se refletiu numa média de idade relativamente alta, bem como pela refratariedade ou superrefratariedade observados, respectivamente, devido ao uso regular de clozapina em 94,12% dos indivíduos e uso adjuvante potencializador de outros psicotrópicos, tais como lamotrigina ou antipsicóticos de primeira ou segunda gerações. Os participantes foram na maioria do sexo masculino, corroborando as evidências de correlação entre gênero masculino e severidade de sintomas na esquizofrenia (Roy et al., 2001; Van Os; Kapur, 2009).

Em relação ao uso do NPS, um primeiro aspecto a ser discutido diz respeito aos efeitos fisiológicos induzidos pelo mesmo. No estudo de Hallak et al. (2013), foi relatado que não ocorreram alterações significativas nos parâmetros aferidos e nem efeitos colaterais referidos. No presente estudo, foram observadas discretas variações nos valores de PAS, PAD e FC, com exceção apenas dos valores de SATO2. Embora contrastantes com as evidências anteriores, tais achados não sobreviveram a uma análise *post-hoc* e não apresentaram repercussões clínicas.

A redução observada em algumas aferições de PA e FC em certas sessões experimentais com uso do NPS pode refletir uma possível interação farmacodinâmica com a clozapina, que é um potente agente vasodilatador periférico. Essa suposição é reforçada pela observação de uma diminuição nos mesmos parâmetros fisiológicos em algumas sessões experimentais com PLB, que não foram observadas em outro estudo de aplicação do NPS em pacientes com esquizofrenia que não utilizavam a clozapina (Hallak et al., 2013). Ou seja, as flutuações nesses

parâmetros só podem ser explicadas pela ação da clozapina, uma vez que não foram utilizadas outras medicações vasomotoras.

Cabe ressaltar que, nos dois estudos randomizados que foram publicados em seguida ao estudo de Hallak et al. (2013) (Stone et al., 2016; Wang et al., 2018), ocorreram diminuições estatisticamente significativas nos níveis pressóricos no primeiro estudo, mas não no segundo, e não houve necessidade de intervenção clínica em nenhum deles.

Em relação aos possíveis efeitos colaterais, assim como visto em outros estudos, o NPS foi bem tolerado, não gerando queixas e sem registros na UKU.

Os resultados das infusões de NPS sobre os sintomas psicopatológicos, psicóticos positivos e a gravidade do momento observado evidenciaram uma melhora significativa nas avaliações com as diferentes escalas. A redução de sintomas foi observada em todas as sessões de administração do NPS, mas não PLB. Em cada sessão individual de NPS, essa diminuição já era evidente nas primeiras horas do procedimento, com uma progressão para escores menores a cada nova avaliação até o final da sessão. Os dados revelaram que essa melhora ocorreu de maneira progressiva e sustentada quando comparados os escores inicial e final de cada uma das sessões experimentais com o NPS, o que não ocorreu com o PLB. É importante destacar, ainda, que não se verificou efeito de ordem de administração da medicação experimental.

Cabe ressaltar que, após o intervalo de quinze dias entre cada sessão com o NPS, havia um aumento dos níveis de sintomas, porém para patamares inferiores ao da primeira sessão, e assim sucessivamente para as sessões seguintes, sendo o menor nível atingido após a quarta sessão do NPS. Além disso, nas avaliações de acompanhamento de 15, 30 e 60 dias, os escores das mesmas escalas permaneceram com diminuição significativa em relação aos valores iniciais, indicando a manutenção dos efeitos aditivos do NPS, uma vez que esses valores eram semelhantes aos da última sessão da infusão da droga NPS. Essa ausência de aumento dos sintomas no *follow-up* chama atenção, pois não houve aumento dos escores sintomatológicos como ocorrera anteriormente após cada intervalo de quinze dias entre as sessões.

O aumento dos sintomas quinzenalmente entre as sessões de administração do NPS pode ser devido a uma interação da clozapina com a maior disponibilidade

de NO propiciada pelo NPS. Esse discreto aumento de sintomas assemelha-se ao ocorrido com a adição de glicina ao tratamento com clozapina, quando foi observada uma piora na sintomatologia dos pacientes que receberam a droga, sugerindo uma competição desta com a ação da clozapina no receptor NMDA (Potkin et al., 1999; Veerman et al., 2014). Quanto à manutenção da melhora após a última administração de NPS, provavelmente isso ocorreu devido ao fato de se ter atingido o efeito terapêutico máximo do NPS, minimizando a interação com a clozapina.

Uma outra possibilidade pode ser aventada a partir do estudo de Issy et al. (2018) que confirmou que doadores de NO (como NPS) previnem efeitos induzidos por anfetaminas em modelos animais (perturbações de PPI e hiperlocomoção); porém, o mesmo efeito sinérgico com clozapina não foi observado com inibidor de NO. De modo interessante, níveis de AMPc estavam diminuídos significativamente no cortex pré-frontal após tratamento com NPS, assim como no *striatum*. Esses dados corroboram com achados de que mecanismos dopaminérgicos estariam envolvidos na ação do NPS, através da possível habilidade do NPS de modificar os níveis de AMPc no córtex pré-frontal (Issy et al., 2018).

Após o relato de Hallak et al. (2013), outros estudos com voluntários portadores de esquizofrenia foram relatados. O primeiro deles foi de Stone et al. (2016), que avaliaram portadores de esquizofrenia crônica (média de doença de cerca de 12 a 17 anos), em um estudo duplo-cego, randomizado por placebo, com a administração de NPS ou PLB em dois grupos independentes, com 10 pacientes cada, tendo sido realizada a avaliação clínica logo após a infusão e depois de 4 semanas. Do ponto de vista clínico, avaliado através da BPRS e da PANSS, Stone e colaboradores não encontraram diferenças significativas durante as avaliações, e destacaram que isso possivelmente se deveu às características da amostra utilizada, que envolvia pacientes mais velhos tratados com uma ampla variedade de antipsicóticos e com um tempo de doença bem mais longo que no estudo anterior (Hallak et al., 2013). De acordo com a hipótese de que o NPS atua via mecanismos glutamatérgicos (Hallak et al., 2013), ele poderia funcionar de forma eficaz nos pacientes em períodos iniciais da doença, onde anormalidades glutamatérgicas nos gânglios basais são mais proeminentes e há menor resposta aos fármacos antipsicóticos bloqueadores de dopamina D2 (Stone et al., 2016). De acordo com esta hipótese, uma recente análise exploratória sugeriu que um agonista do receptor

metabotrópico de glutamato mGlu 2/3 era eficaz apenas em pacientes que apresentavam menos que três anos após o início da esquizofrenia e naqueles que haviam sido previamente tratados, mas não totalmente responsivos aos bloqueadores D2 (Kinon et al., 2015).

Um outro achado importante do estudo de Stone et al. (2016) foi que ocorreu um efeito PLB significativo, com os pacientes de ambos os grupos apresentando melhora progressiva, o que pode ter mascarado os efeitos do NPS.

Wang et al. (2018) também realizaram um estudo duplo-cego, randomizado por placebo, em grupos paralelos comparando o NPS com o PLB em uma amostra de portadores de esquizofrenia relativamente heterogênea, com uma média de tempo de doença de cerca de 9 anos e em uso de diferentes antipsicóticos, inclusive clozapina. Nesse estudo, os autores realizaram duas sessões experimentais com intervalo de uma semana, além de uma avaliação *follow-up* de quatro semanas. Assim como Stone et al. (2016), estes autores não observaram diferenças significativas entre a administração de NPS e PLB e chegaram a conclusões muito semelhantes, ou seja, de que em pacientes crônicos a disfunção glutamatérgica já foi sobrepujada pela disfunção dopaminérgica e, talvez este motivo, os resultados no estudo de Hallak et al. (2013) tenham sido mais significativos, já que se tratava de um estudo com pacientes em quadros agudos e em seus primeiros anos de doença. No estudo de Wang et al. (2018), mais uma vez o efeito do NPS pode ter sido mascarado pelo marcante efeito do PLB em reduzir a sintomatologia dos voluntários.

Uma outra questão metodológica importante diz respeito às avaliações realizadas. No estudo de Hallak et al. (2013) e no presente estudo, em cada sessão experimental os voluntários eram avaliados de hora em hora até o final da mesma, o que permitia observar o decaimento progressivo dos sintomas, o que não foi realizado nos outros dois estudos. Essa diferença metodológica pode ter ocasionado a não detecção de um efeito do NPS nos dois últimos estudos.

Como nos estudos de Stone et al. (2016) e Wang et al. (2018), o presente estudo também foi realizado com pacientes crônicos e com um nível de sintomatologia clínica moderado para grave e, apesar de estarem com sintomas presentes, suas medicações permaneciam estabilizadas, uma vez que eram em sua quase totalidade pacientes refratários.

Aqui, diferentemente dos estudos de Stone et al. (2016) e Wang et al. (2018), apesar de terem sido observados aumentos dos sintomas entre cada sessão, estes foram em níveis inferiores aos da sessão anterior, indicando uma melhora progressiva. Esta queda progressiva observada talvez reflita o fato dos pacientes estarem em uso de clozapina, o que a princípio poderia gerar uma competição pela via nitrérgica, mas acabou por resultar em um efeito aditivo. Cabe ressaltar que este foi o primeiro estudo cruzado, que seja do nosso conhecimento, com total de quatro aplicações de NPS em intervalos quinzenais entre cada sessão, talvez este maior número de aplicações de um doador de óxido nítrico possa ter sido uma das razões para a observação de um efeito aditivo final do uso concomitante com a clozapina.

Outro ponto a ser considerado é que cerca de um terço dos pacientes estava em uso de lamotrigina, que por si só poderia apresentar um efeito aditivo aos efeitos clínicos da clozapina (Tiihonen et al., 2009). Curiosamente, a lamotrigina age reduzindo a ativação glutamatérgica, o que resultaria em um paradoxo com a teoria hipoglutamatérgica da esquizofrenia. No entanto, existem diferenças importantes entre o funcionamento das vias glutamatérgicas em diferentes regiões cerebrais e, no contexto da hipótese hipoglutamatérgica, enquanto a lamotrigina não teria efeito sobre receptores NMDA distribuídos sobretudo em regiões temporais, uma vez que estes já encontrariam com atividade reduzida, a droga agiria atenuando eventuais excessos glutamatérgicos compensatórios que poderiam ocorrer em outras vias (Dursun et al, 1999; Anand et al., 2000). Não existem evidências sobre a interação com a lamotrigina com a atividade nitrérgica do NPS, sendo esta uma importante área de investigação para estudos futuros.

Até a realização deste estudo, o único relato de benefícios da associação de NPS ao tratamento de pacientes superrefratários era o de Maia-de-Oliveira et al. (2014), que descreveram os casos de dois pacientes que receberam NPS em sessão única e apresentaram uma duradoura melhora de sintomas positivos e negativos. Esses autores discutem que o mecanismo preciso pelo qual o NPS, com meia-vida muito curta, produz efeitos antipsicóticos de longo prazo, não é completamente entendido e que a capacidade do NO de modular cascatas de proteína-quinases, fatores de transcrição e outros produtos gênicos provavelmente faz com que seus efeitos durem mesmo quando o NPS não está mais atuando diretamente. Aqueles autores destacam que a atividade do NO não está diretamente

ligado aos receptores NMDA e que os efeitos do NO podem afetar indiretamente a hipofunção NMDA. Além disso, o NO também leva a uma inibição dos transportadores de dopamina, o que pode contribuir para reverter a redução na ativação de vias dopaminérgicas no córtex frontal e, por retroalimentação, corrigir o aumento da atividade dopaminérgica no núcleo accumbens e estriado, que são anormalidades relacionadas à esquizofrenia (Maia-de-Oliveira et al., 2014).

Com relação aos sintomas negativos, tal qual observado nos resultados das avaliações da BPRS e PANSS positiva, houve diferença significativa nos escores da PANSS negativa obtidos nas sessões experimentais com NPS, o que não foi visto nas sessões com PLB.

De modo similar ao que ocorreu com relação aos sintomas psicóticos e a severidade, houve redução significativa dos sintomas negativos em cada sessão individual de NPS para escores progressivamente inferiores a cada nova avaliação até o final da sessão, enquanto nas sessões com o PLB os escores da PANSS negativa se mantiveram como no início da primeira sessão, sem diferenças estatisticamente significativas. É importante destacar, ainda, que não foram observados efeitos de ordem de administração de NPS ou PLB.

Em todas as avaliações iniciais de cada sessão experimental com NPS, houve também um aumento dos escores na PANSS negativa, ainda que em nível inferior ao da primeira sessão e com reduções sucessivas para as sessões posteriores, alcançando o valor mínimo após o quarto procedimento com NPS.

As avaliações de *follow-up* após 15, 30 e 60 dias da última sessão experimental, quando comparadas aos valores inicial e final das infusões de NPS, apresentaram manutenção da diminuição significativa dos escores da PANSS negativa.

Novamente, os resultados obtidos são compatíveis com os descritos por Hallak et al. (2013) e contrastam com aqueles apresentados pelos grupos de Stone (2016) e Wang (2018). Ao comparar seus resultados com os de Hallak et al. (2013), estes autores aventaram a hipótese de que sua observação de uma redução não significativa de sintomas negativos pode ter sido devida ao fato de que os pacientes já apresentavam níveis baixos de sintomas negativos, enquanto os pacientes do estudo de Hallak et al. (2013) apresentavam níveis mais altos destes sintomas e estavam em um quadro agudo (Stone et al., 2016; Wang et al., 2018). Entretanto, no

presente estudo, os pacientes apresentavam sintomatologia negativa semelhante aos dos estudos de Wang e de Stone, indicando mais uma vez que a ação final do NPS associado à clozapina foi de um efeito aditivo, superando o efeito inicial de diminuição na duração e gravidade dos sintomas, como já ocorrera com os sintomas positivos.

As análises do efeito da administração do NPS e PLB com relação aos testes cognitivos não identificaram nenhuma superioridade do NPS em relação ao PLB durante as sessões experimentais; ou seja, não foram observadas diferenças significativas nas medidas obtidas nos instrumentos do SCWT, FAS e N-back.

Os estudos clínicos de Hallak et al. (2013) e Maia-de-Oliveira et al. (2014; 2015) identificaram uma melhora nos sintomas cognitivos em suas análises iniciais, porém, não foram apresentadas análises *post-hoc* que confirmassem esses resultados. Já os estudos de Stone et al. (2016) e os de Wang et al. (2018) não reproduziram esses resultados.

Os achados deste estudo, inicialmente não identificaram uma eficácia do NPS durante as sessões experimentais em relação aos sintomas cognitivos, porém no *follow-up*, os pacientes apresentaram melhor desempenho no SCWT. Apesar deste resultado não ter sobrevivido à análise *post-hoc*, é possível discutir que a ausência de resultados neste domínio pode se dever a um possível efeito teto induzido pelo uso da clozapina que pode ter impedido uma maior melhora com o uso do NPS, uma vez que a própria clozapina já induz melhoras cognitivas (Machado-de-Sousa; Hallak, 2008) e que o desempenho dos pacientes, apesar de crônicos e refratários, foi relativamente bom nos testes aplicados.

Esse é um tema que vale a pena ser melhor estudado, principalmente porque diferentes estudos apresentam resultados divergentes, particularmente aqueles utilizando modelos animais que reproduzem quadros de esquizofrenia aguda. Trevloupoulou et al. (2016) identificaram melhora significativa em testes cognitivos utilizando o modelo da ketamina, com melhora no teste de reconhecimento de novos objetos e no teste de interação social. Os autores deste estudo sugeriram que as propriedades antioxidantes dos doadores de NO também poderiam ajudar a explicar seus resultados, uma vez que existe uma possível relação entre a patogênese da esquizofrenia e o estresse oxidativo e doses subanestésicas de ketamina parecem aumentar o estresse oxidativo no cérebro dos ratos. De acordo com esta hipótese,

os efeitos benéficos do NPS nos déficits comportamentais induzidos pela ketamina (e talvez na esquizofrenia) poderiam estar associados a suas propriedades antioxidantes.

*“O bambu que se curva é mais forte que o carvalho que resiste.
Mage take wa teikō suru ōku yori mo tsuyoidesu.”
(Provérbio japonês)*

6 CONCLUSÃO

Os resultados deste ensaio clínico mostram que a adição de NPS ao tratamento da esquizofrenia possui efeitos benéficos sobre os sintomas positivos e negativos do transtorno que se sustentam por pelo menos 60 dias após um tratamento baseado em quatro infusões semanais da droga.

O NPS mostrou-se uma medicação segura e as evidências já disponíveis sobre seu potencial terapêutico na esquizofrenia destacam a importância de estudos futuros para explorar em maior profundidade seus efeitos sobre a cognição, além do uso de diferentes doses, formas e períodos de administração.

REFERÊNCIAS¹

- Addington J, Addington D. Visual attention and symptoms in schizophrenia: a 1-year follow-up. *Schizophr Res.*, 9;34(1-2):95-9, Nov., 1998.
- Abbott LC, Nahm SS. Neuronal nitric oxide synthase expression in cerebellar mutant mice. *Cerebellum*, 3: 141– 151, 2004.
- Akbarian S, et al. Altered distribution of nictotin-adenine dinucleotide phosphate-diaphorase cells in frontal lobe of schizophrenics implies disturbances of cortical development. *Arch. Gen. Psychiatry*, 50: 169– 177, 1993a.
- Akbarian S, et al. Maldistribution of interstitial neurons in prefrontal white matter of the brains of schizophrenic patients. *Arch. Gen. Psychiatry*, 53: 425– 436, 1996.
- Akbarian S, et al. Distorted distribution of nicotinamide adenine dinucleotide-phosphate diaphorase neurons in temporal lobe of schizophrenica implies anomalous cortical development. *Arch. Gen. Psychiatry*, 50: 78– 187, 1993b.
- Akyol O, et al. The indices of endogenous oxidative and antioxidative processes in plasma from schizophrenic patients. The possible role of oxidant/antioxidant imbalance. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 26(5): 995-1005, 2002.
- Akyol O, et al. Nitric oxide as aphysiopathological factor in neuropsychiatric disorders. *In vivo*, 18: 377–390, 2004.
- Anand A, et al. Attenuation of the neuropsychiatric effects of ketamine with lamotrigine: support for hyperglutamatergic effects of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists. *Arch Gen Psychiatry*. 2000 Mar;57(3):270-6.
- Andreasen NC, et al. Positive and negative symptoms of schizophrenia: past, present, and future. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1994;384:51-9.
- Andreasen NC. *Brave New Brain: Conquering Mental Illness in the Era of the Genome*. New York: Oxford University Press, 2001.
- Andreasen NC. Understanding the causes of schizophrenia. *The New England Journal of Medicine*, 340: 645-647, 1999.
- Associação Brasileira de Normas Técnicas. NBR 10520: informação e documentação: citações em documentos: apresentação. Rio de Janeiro, 2002.
- Atmaca M, Tezcan E, Ustundag B. Plasma nitric oxide and leptin values in patients with olanzapine-induced weight gain. *J. Psychiatr. Res.*, 41(1-2): 74-9, 2007.

¹ De acordo com estilo Vancouver.

Barker JE, et al. Increased inducible nitric oxide synthase protein but limited nitric oxide formation occurs in astrocytes of the hph-1(tetrahydrobiopterin deficient) mouse. *Brain Res.*, 804: 1–6, 1998.

Barry DI. Cerebrovascular aspects of antihypertensive treatment. *Am. J. Cardiol.* 63: 14C-18C, 1989.

Bates JN, et al. Nitric oxide generation from nitroprusside by vascular tissue. Evidence that reduction of the nitroprusside anion and cyanide loss are required. *Biochem. Pharmacol.*, 42: 157-165, 1991.

Bech P, Kastrup M, Rafaelsen OJ. Mini-compendium of rating scales for states of anxiety, depression, mania and schizophrenia with corresponding DSM-III syndromes. *Acta Psychiatr. Scand. (Suppl.)*, 326 : 7-37, 1986.

Bech P, Larsen JK, Andersen J. The BPRS: psychometric developments. *Psychopharmacol Bull.* 1988;24(1):118-21.

Bell DS. Comparison of amphetamine psychosis and schizophrenia. *Br. J. Psychiatry*, 111: 701–707, 1965.

Bernstein HG, Bogerts B, Keilhoff G. The many faces of nitric oxide in schizophrenia. A review. *Schizophr Res.* Oct 1;78(1):69-86, 2005.

Bhagat K, Vallance P. Nitric oxide 9 years on. *J.R. Soc Me.*, 89 (12): 667–673, 1996.

Black MD, Matthews EK, Humphrey PP. The effects of a photosensitive nitric oxide donor on basal and electrically stimulated dopamine efflux from the rat striatum in vitro. *Neuropharmacology*, 33 (11): 1357–1365, 1994.

Black MD, et al. On the effect of neonatal nitric oxide synthase inhibition in rats: a potential neurodevelopmental model of schizophrenia. *Neuropharmacology*, 38: 1299–1306, 1999.

Bleuler E. Translated By J. Zinkin. *Dementia Praecox or the Group of Schizophrenias* (1911). New York: International Universities Press, 1950. *Psychiatry Res.* 2012 December 30; 200(2-3): 177–183.

Bliss TV, Collingridge GI. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*, 361:31-9, 1993.

Bravo H, et al. Distribution of NADPH-d positive neurons during postnatal development of the rat somatosensory cortex correlates with gradients of neurogenesis and development. *Neurosci. Lett.*, 234 (2–3): 103–106, 1997.

Bredt DS, Snyder SH. Nitric oxide, a novel neuronal messenger. *Neuron*, 8: 3– 11, 1992.

Browne S, et al. Determinants of neurological dysfunction in first episode schizophrenia. *Psychol. Med.*, 30: 1433-1441, 2000.

Buchanan RW, et al. The Cognitive and Negative Symptoms in Schizophrenia Trial (CONSIST): the efficacy of glutamatergic agents for negative symptoms and cognitive impairments. *Am J Psychiatry*, 164:1593–1602, 2007.

Bujas-Bobanovic M, et al. Blockade of phencyclidine-induced effects by a nitric oxide donor. *British Journal of Pharmacology*, 130: 1005–1012, 2000a.

Bujas-Bobanovic M, et al. Effects of nitric oxide synthase inhibitor N^G-nitro-L-arginine methyl ester on phencyclidine-induced effects in rats. *Eur J Pharmacol*, 409: 57-65, 2000b.

Bujas-Bobanovic M, Dursun SM, Robertson HA. Nitric oxide synthase inhibitor L-NAME enhances phencyclidine-induced behaviours and neural activation in rat brain. *Br. J. Pharmacol.*, 124: 63, 1998b.

Caddy E. *Abrindo portas interiores*. 1986.

Carlsson A, Svensson A, Carlsson MI. Future strategies in the discovery of new antipsychotic agents: focus on dopamine-glutamate interactions. (In) *New Generation of Antipsychotic Drugs: Novel Mechanisms of Action*. Basel (ed. Brunello, N., Mendlewicz, J. & Racagni, G. pp. 118–129): Basel, 1978.

Chetty CS, et al. Effects of phencyclidine on nitric oxide synthase activity in different regions of rat brain. *Res. Comm. Alco. Subst. Abuse*, 16: 105–114, 1995.

Chowdhary S, et al. Nitric oxide and cardiac autonomic control in humans. *Hypertension*. 2000 Aug;36(2):264-9.

Crippa JA, et al. Factor structure of Bech's version of the Brief Psychiatric Rating Scale in Brazilian patients. *Braz J Med Biol Res.*, 35(10):1209-13, Oct, 2002.

Cummings, EE. 100 selected poems. 1931, p. 41.

Das I, et al. Elevated platelet calcium mobilization and nitric oxide synthase activity may reflect abnormalities in schizophrenic brain. *Biochem. Biophys. Res. Commun*, 212: 375–380, 1995.

Das I, et al. Elevated endogenous nitric oxide synthase inhibitor in schizophrenic plasma may reflect abnormalities in brain nitric oxide production. *Neurosci. Lett*, 215(3): 209-11, 1996.

Dawson, TM; Snyder, SH. Gases as biological messengers: nitric oxide and carbon monoxide in the brain. *J. Neurosci.*, 14: 5147–5159, 1994.

Deakin JF, Simpson MD. A two-process theory of schizophrenia: evidence from studies in post- mortem brain. *J. Psychiatr. Res.*, 31: 277-95, 1997.

Del-Ben CM, et al. Reliability of the Structured Clinical Interview for DSM-IV – Clinical Version translated into Portuguese. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 23(3):156-9, 2001.

Deutsch SI, et al. Methylene blue adjuvant therapy of schizophrenia. *Clin. Neuropharmacol.* 20(4): 357-63, 1997.

Deutsch SI, et al Effects of nitroglycerin and sodium nitroprusside on endexpiratory concentrations of nitric oxide in healthy humans. *Life Sciences*, 62(8): 103-108, 1998.

Dursun SM, McIntosh D, Milliken H. Clozapine plus lamotrigine in treatment-resistant schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 1999 Oct;56(10):950.

Dusse LMS, Vieira LM, Carvalho MG. Nitric oxide revision. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, (2003). 39(4), 343-350.

Ebstein RP, et al. Cyclic GMP in the CSF of patients with schizophrenia before and after neuroleptic treatment. *Psychopharmacology*, 51: 71-4, 1976.

Elkis H, Meltzer, HY. Esquizofrenia refratária. *Brazilian Journal of Psychiatry*, (2007). 29(Suppl. 2), S41-S47.

Fernández-Tomé P, et al. Neuroprotective effects of DETA-NONOate, a nitric oxide donor, on hydrogen peroxide-induced neurotoxicity in cortical neurones. *Neuropharmacology*, Sep;38(9):1307-15, 1999.

Fiege B, et al. Plasma tetrahydrobiopterin and its pharmacokinetic following oral administration. *Mol. Genet. Metab.*, 81: 45–51, 2004.

Gally JA, et al. The NO hypothesis: possible effects of a short-lived, rapidly diffusible signal in the development and function of the nervous system. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 87 (9): 3547–3551, 1990.

Garthwaite J. Glutamate, nitric oxide and cell–cell signaling in the nervous system. *Trends Neurosci.*, 14 (2): 60–67, 1991.

Gattaz WF, Carner H, Beckmann H. Low CSF concentrations of cyclic GMP in schizophrenia. *Br. J. Psychiatry*, 142: 288-291, 1983.

Goff DC, et al. A placebo-controlled study of sildenafil effects on cognition in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*, 202(1-3): 411-7, 2009.

Goldman-Rakic PS. Memory: recording experience in cells and circuits: diversity in memory research. *Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A.*, 93: 13435–13447, 1996.

Green MF, et al. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophr Bull.* 2000;26(1):119-36.

Greenburg BD, Segal DS. Acute and chronic behavioural interactions between PCP and amphetamine: evidence for a dopaminergic role in some PCP-induced behaviours. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 23: 99–105, 1985.

Hallak JE, et al. Rapid improvement of acute schizophrenia symptoms after intravenous sodium nitroprusside: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *JAMA Psychiatry*. 2013 Jul;70(7):668-76.

Haro JM, et al. The Clinical Global Impression-Schizophrenia scale: a simple instrument to measure the diversity of symptoms present in schizophrenia. *Acta. Psychiatr. Scand. Suppl.* (416):16-23, 2003.

Hemish J, et al. Nitric oxide activates diverse signaling pathways to regulate gene expression. *J. Biol. Chem.*, 278: 42321– 42329, 2003.

Henna Neto J, Elkis H. Clinical aspects of super-refractory schizophrenia: a 6-month cohort observational study. *Brazilian Journal of Psychiatry*, (2007). 29(3), 228-232.

Herken H, et al. Red blood cell nitric oxide levels in patients with schizophrenia. *Schizophr. Res*, 52(3): 289-90, 2001.

Hess DT, et al. Neuronal growth cone collapse and inhibition of protein fatty acylation by nitric oxide. *Nature*, 366 (6455): 562–565, 1993.

Hindley S, et al. Nitric oxide donors enhance neurotrophin-induced neurite outgrowth through a cGMP-dependent mechanism. *J. Neurosci. Res.*, 47 (4): 427–439, 1997.

Holscher C. Nitric oxide, the enigmatic neuronal messenger: its role in synaptic plasticity. *Trends Neurosci.*, 20 (7): 298–303, 1997.

Ignarro LJ. Haem-dependent activation of guanylate cyclase and cyclic GMP formation by endogenous nitric oxide: a unique transduction mechanism for transcellular signaling. *Pharmacol. Toxicol*, 67: 1–7, 1990.

Ignarro LJ, Murad F. Nitric oxide: Biochemistry, Molecular Biology and Therapeutic Implications. San Diego: Academic Press, 1995.

Ingram DK, et al. (1998a) Intracerebroventricular injection of N ω -nitro-L-arginine in rats impairs learning in a 14-unit T-maze. *Eur. J. Pharmacol.*, 341: 11–16, 1998a.

Ingram DK, et al. Learning in a 14-unit T-maze is impaired in rats following systemic treatment with N-W-nitro-L-arginine.. *Eur. J. Pharmacol.*, 341: 1–9, 1998b.

Issy AC, et al. The role of striatum and prefrontal cortex in the prevention of amphetamine-induced schizophrenia-like effects mediated by nitric oxide compounds. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018 Aug 30;86:353-362.

Ivankovich AD, Miletich DJ, Tinker JH. Sodium nitroprusside: metabolism and general considerations. *Int. Anesthesiol. Clin.*, 16: 1-29, 1978.

Javitt DC, Zukin SR. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 148 (10): 1301–1308, 1991.

Jentsch JD, et al. Enduring cognitive deficits and cortical dopamine dysfunction in monkeys after long-term administration of phencyclidine. *Science*, 277: 953–955, 1997.

Johnstone E, et al. Mechanism of the antipsychotic effect in treatment of chronic schizophrenia. *Lancet*, 1: 848–851, 1978.

Jones P, Murray RM. The genetics of schizophrenia is the genetics of neurodevelopment. *British Journal of Psychiatry*, 158: 615-623, 1991.

Juhasz BJ, et al. Evaluating lexical characteristics of verbal fluency output in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2012 Dec 30;200(2-3):177-83.

Jung, CG. Frase de domínio público. 1875-1961.

Kane MJ, et al. Working memory, attention control, and the N-back task: a question of construct validity. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn.* 2007 May;33(3):615-622.

Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987;13(2):261-76.

Kahlig KM, et al. Amphetamine induces dopamine efflux through a dopamine transporter channel. *Proc Natl Acad Sci, USA*, 102: 3495-3500, 2005.

Kaufman, S. Tetrahydrobiopterin. Basic biochemistry and role in human disease. *Jonhs Hopkins University Press*, Baltimore, 1997.

Keller WR, Fischer BA, Carpenter WT Jr. Revisiting the diagnosis of schizophrenia: where have we been and where are we going? *CNS Neurosci Ther.* 2010 Apr;17(2):83-8.

Kinon BJ, et al. Exploratory analysis for a targeted patient population responsive to the metabotropic glutamate 2/3 receptor agonist pomaglumetad methionil in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2015 Dec 1;78(11):754-62.

Kooyman I, et al. Outcomes of public concern in schizophrenia. *Br. J. Psychiatry Suppl.*, 50: s29–36, 2007.

Kramer JC, Fischman VS, Littlefield DC. Amphetamine abuse. Pattern and effects of high doses taken intravenously. *J. Am. Med. Assoc.*, 201 (5): 305–309, 1967.

Krystal JH, et al. Modulating ketamine-induced thought disorder with lorazepam and haloperidol in humans. *Schizophrenia Res.*, 15: 156, 1995.

Kurtz MM, et al. Symptoms versus neurocognition as predictors of change in life skills in schizophrenia after outpatient rehabilitation. *Schizophr Res.*, 102(1-3):303-11, Jul, 2008.

Lane A, et al. The anthropometric assessment of dysmorphic features in schizophrenia as an index of its developmental origins. *Psychol. Med*, 27: 1155-1164, 1997.

Lawrie SM, et al. Neurodevelopmental indices and the development of psychotic symptoms in subjects of high risk of schizophrenia. *Br. J Psychiatry*, 178: 524-530, 2001.

Lee BH, Kim YK. Reduced plasma nitric oxide metabolites before and after antipsychotic treatment in patients with schizophrenia compared to controls. *Schizophr. Res.*, 104(1-3): 36-43, 2008.

Lewis DA, Levitt P. Schizophrenia as a disorder of neurodevelopment. *Annu. Rev. Neurosci.*, 25: 409-432, 2002.

Li HC, et al. Imbalanced free radicals and antioxidant defense systems in schizophrenia: a comparative study. *J Zhejiang Univ Sci B*, 7(12): 981-6, 2006.

Liang NY, Rutledge CO. Evidence for carrier-mediated efflux of dopamine from corpus striatum. *Biochem Pharmacol.*, 31: 2479–2484, 1982.

Liddle PF, Morris DL. Schizophrenics syndromes and frontal lobe performance. *Br. J. Psychiatry*, 158 : 340-5, 1991.

Lima MS, et al. The Portuguese version of the Clinical Global Impression – Schizophrenia Scale: validation study. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 29(3):246-9, 2007.

Lin AMY, Kao LS, Chai CY. Involvement of nitric oxide in dopaminergic neurotransmission in rat striatum—an in vivo electrochemical study. *J. Neurochem.*, 65: 2043–2049, 1995.

Lindsley CW, et al. Progress towards validating the NMDA receptor hypofunction hypothesis of schizophrenia. *Curr Top Med Chem*, 6: 771-85, 2006.

Lipska BK, Jaskiw GE, Weinberger DR. Postpubertal emergence of hyperresponsiveness to stress and to amphetamine after neonatal excitotoxic hippocampal damage: a potential model of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 9: 67–75, 1993.

Liu QS, Jia YS, Ju G. Nitric oxide inhibits neuronal activity in the supraoptic nucleus of the rat hypothalamic slices. *Brain Res. Bull.*, 43: 121–125, 1997.

Lonart G, Wang J, Johnson KM. Nitric oxide induces neurotransmitter release from hippocampal slices. *Eur. J. Pharmacol.*, 220 (2–3): 271–272, 1992.

Luby ED, et al. Study of a new schizophrenomimetic drug-Sernyl. Am. Med. Assoc. Arch. Neurol. Psychiatry, 81: 363–369, 1959.

Machado de Sousa JP, Hallak JE. Neurocognitive functioning and facial affect recognition in treatment-resistant schizophrenia treated with clozapine. Schizophr Res. 2008 Dec;106(2-3):371-2.

Maia-de-Oliveira JP, et al. Sodium nitroprusside, a nitric oxide donor for novel treatment of schizophrenia, may also modulate dopaminergic systems. Schizophr Res. 2014 Nov;159(2-3):558-9.

Maia-de-Oliveira JP, et al. The effects of sodium nitroprusside treatment on cognitive deficits in schizophrenia: a pilot study. J Clin Psychopharmacol. 2015 Feb;35(1):83-5.

Marwaha S, Johnson S. Schizophrenia and employment - a review. Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol., 39: 337–49, 2004.

Mayer B, et al. Biosynthesis of endothelium-derived relaxing factor: a cytosolic enzyme in porcine aortic endothelial cells Ca²⁺-dependently converts Larginine into an activator of soluble guanylyl cyclase. Biochem.Biophys. Res. Comm., 164 (2): 678–685, 660–669, 1989.

Mcdonald LJ, Murad F. Nitric oxide and cyclic GMP signaling. Proc. Soc. Exp. Biol. Med, 211: 1–6, 1996.

Mcgrath J, et al. Schizophrenia: A concise overview of incidence, prevalence and mortality. Epidemiol. Rev., 30:67-76, 2008.

Mcgurk SR, et al. Cognitive functioning predicts outpatient service utilization in schizophrenia. Ment Health Serv Res., 6(3):185-8, Sep, 2004.

Meltzer HY, Stahl SM. The dopamine hypothesis of schizophrenia: a review. Schizophrenia Bul, 12: 19–76, 1976.

Moore H, West AR, Grace AA. The regulation of forebrain dopaminetransmission: relevance to the pathophysiology and psychopathology ofschizophrenia. Biol Psychiatry, 46: 40-55, 1999.

Murad F. Cyclic guanosine monophosphate as a mediator of vasodilation. J. Clin. Invest., 78: 1-5, 1986.

Murray CJL, Lopez AD. The Global Burden of Disease: A comprehensive Assessment of Mortality and Disability tom diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge, MA, Harvard University Press, 1996.

Noda Y, et al. Involvement of nitric oxide in phencyclidine-induced hyperlocomotion in mice. Eur J Pharmacol, 286: 291-297, 1995.

Noda Y, et al. Role of nitric oxide in the development of tolerance and sensitization to behavioural effects of phencyclidine in mice. *Br. J. Pharmacol*, 117: 1579–1585, 1996.

Nong Y, et al. Glycine binding primes NMDA receptor internalization. *Nature*, 422:302–307, 2003

Nuechterlein KH, et al. Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2004 Dec 15;72(1):29-39.

Oates, JA. Fármacos anti-hipertensivos e a terapia farmacológica da hipertensão. In: Goodman L & Gilman A. *As bases farmacológicas da terapêutica*. 9a ed., McGraw-Hill Interamericana, México, cap. 33: 584-585, 1996.

Ogilvie P, et al. Induction and variants of neuronal nitric oxide synthase type I during synaptogenesis. *FASEB J.*, 9 (9): 799–806, 1995.

Oliveira JP, Zuardi AW, Hallak JE. Role of nitric oxide in patients with schizophrenia—a systematic review of the literature. *Current Psychiatry Reviews* 4, 219-227, 2008.

Organização Mundial da Saúde (OMS). Relatório Mundial da Saúde. Saúde mental: Nova concepção, Nova esperança. 2001. 2018. <http://www.who.int/whr/>

Osawa Y, Davila JC. Phencyclidine, a psychotomimetic agent and drug of abuse, is a suicide inhibitor of brain nitric oxide synthase.. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 194: 1435–1439, 1993.

Overall JE, Gorham DR. The brief psychiatric rating scale. *Psychol. Rep.*, 10 : 799-812, 1962.

Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *Lancet*. 2016 Jul 2;388(10039):86-97.

Packer M, et al. Rebound hemodynamic events after the abrupt withdrawal of nitroprusside in patients with severe chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 301: 1193-1197, 1979.

Papadopoulos DP, et al. Hypertension crisis. *Blood Pressure*, 19:328-36, 2007.

Pessoa F, Reis R. O poeta fingidor. 1888-1935, p. 75.

Pitsikas N, Zisopoulou S, Sakellaris N. Nitric oxide donor molsidomine attenuates psychotomimetic effects of the NMDA receptor antagonist MK-801. *J Neurosci Res*. 2006 Aug 1;84(2):299-305.

Pilowsky LS, Kerwin RW, Murray RM. Schizophrenia: a neurodevelopmental perspective. *Neuropsychopharmacology*, 9: 83-91, 1993.

Potkin SG, et al. Effect of clozapine and adjunctive high-dose glycine in treatment-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1999 Jan;156(1):145-7.

Prast H, Philippu A. Nitric oxide as modulator of neuronal function. *Prog Neurobiol*, 64: 51-68, 2001.

Ramirez J, et al. Low concentration of nitrite and nitrate in the cerebrospinal fluid from schizophrenic patients: a pilot study. *Schizophr. Res.*, 68(2-3): 357-61, 2004.

Rauhala P, et al. S-nitrosothiols and nitric oxide, but not sodium nitroprusside, protect nigrostriatal dopamine neurons against iron-induced oxidative stress in vivo. *Synapse*, 23: 58–60, 1996.

Rauhala P, Lin A, Chiueh CC. Neuroprotection by S-nitrosoglutathione of brain dopamine neurons from oxidative stress. *FASEB J.*, 12: 165–173, 1998.

Reynolds GP. Increased concentrations and lateral asymmetry of amygdala dopamine in schizophrenia. *Nature*, 305: 527–529, 1983.

Reynolds GP. Beyond the dopamine hypothesis. The neurochemical pathology of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 155: 305-316, 1989.

Richards AM, et al. Adrenomedullin. *Clinical Science*, 91: 3–16, 1996.

Richardson MA, et al. Analysis of plasma biopterin levels in psychiatric disorders suggests a common BH4 deficit in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Neurochem. Res.*, 32(1): 107-13. 2007.

Richardson MA, et al. Evidence for a tetrahydrobiopterin deficit in schizophrenia. *Neuropsychobiology*, 52: 190-201, 2005.

Richardson MA, et al. Guanyl cyclase: NO hits its target. *Biochem. Soc. Symp.*, 71: 51– 63, 2004.

Roy MA, et al. Male gender is associated with deficit schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr. Res.*, 47:141-47, 2001.

Sams-Dodd F. Phencyclidine-induced stereotyped behaviour and social isolation in rats: a possible animal model of schizophrenia. *Behav. Pharmacol.*, 7: 3–23, 1996.

Sarabi M, Lind L. Mental stress opposes endothelium-dependent vasodilation in young healthy individuals. *Vasc Med*. 2001;6(1):3-7.

Saykin AJ, et al. Neuropsychological function in schizophrenia. Selective impairment in memory and learning *Arch Gen Psychiatry*, 48(7):618-24, 1991.

Scarpina F, Tagini S. The Stroop Color and Word Test. *Front Psychol*. 2017 Apr 12;8:557.

Schizophrenia Working Group of The Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, 511(7510):421-7, 2014.

- Schmetterer L, et al. Effect of isoproterenol, phenylephrine, and sodium nitroprusside on fundus pulsations in healthy volunteers. *Br J Ophthalmol.*, 80(3): 217-223, 1996.
- Schulz V. Clinical pharmacokinetics of nitroprusside, cyanide, thiosulphate and thiocyanate. *Clin. Pharmacokinet.*, 9: 239-251, 1984.
- Schuman EM, Madison DV. Nitric oxide and synaptic function. *Ann Rev Neurosci*, 17: 153-183, 1994.
- Seabra MLV. Avaliação da resposta de ansiedade induzida em sujeitos submetidos ao "Stroop Color Word Test": influência da instrução e da limitação de tempo para realização da tarefa. Dissertação de Mestrado. Escola Paulista de Medicina, 1987.
- Seeman P, et al. Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. *Nature*, 261: 717-719, 1976.
- Segovia G, Mora F. Role of the nitric oxide in modulating the release of dopamine, glutamate, and GABA in striatum of the freely moving rat. *Brain Res Bull*, 45: 275-279, 1998.
- Sharma T, Antonova L. Cognitive function in schizophrenia. Deficits, functional consequences, and future treatment *Psychiatr Clin North Am.*, 26(1):25-40, 2003.
- Siegel RK. Phencyclidine and ketamine intoxication: a study of four populations of recreational users. *NIDA Res. Monogr.*, 21: 119-147, 1978.
- Smith CC, Tallman JF, Post RM. An examination of baseline and drug induced levels of cyclic nucleotides in the cerebrospinal fluid of controls and psychiatric patients. *Life Sci.*, 19: 131-6, 1976.
- Snyder SH. Amphetamine psychosis: a 'model' schizophrenia mediated by catecholamines. *Am. J. Psychiatry*, 130 (1): 61-67, 1973.
- Spitzer RL, et al. Structured Clinical Interview for DSM-III-R - patient edition (SCID-P, version 1.0). American Psychiatric Press. Washington, D.C., 1990.
- Srivastava N, et al. Nitrite content and antioxidant enzyme levels in the blood of schizophrenic patients. *Psychopharmacology*, 158: 140- 145, 2001.
- Steinpreis RE. The behavioural and neurochemical effects of phencyclidine in humans and animals: some implications for modelling psychosis. *Behav. Brain Res.*, 74: 45-55, 1996.
- Steinpreis RE, et al. The effects of haloperidol and clozapine on PCP- and amphetamine-induced suppression of social behavior in the rat. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 47: 579-585, 1994.

Stone JM, et al. The effect of sodium nitroprusside on psychotic symptoms and spatial working memory in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Psychol Med*. 2016 Dec;46(16):3443-3450.

Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *J. Exp. Psychol.*, 18 : 643-62, 1935.

Sulzer D, Rayport S. Amphetamine and other psychostimulants reduce pH gradients in midbrain dopamine neurons and chromaffin granules: a mechanism of action. *Neuron*, 5: 797-808, 1990.

Sulzer D, et al. Amphetamine redistributes dopamine from synaptic vesicles to the cytosol and promotes reverse transport. *J Neurosci.*, 15:4102–4108,1995.Suzuki E, et al. Plasma nitrate levels in deficit versus non-deficit forms of schizophrenia. *J. Psychiatr. Neurosci.*, 28: 288–292, 2003.

Tandon R, et al. Section of Pharmacopsychiatry, World Psychiatric Association. World Psychiatric Association Pharmacopsychiatry Section statement on comparative effectiveness of antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res.*, 100(1-3):20-38, Mar, 2008.

Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, "just the facts" 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophr Res*. 2009 May;110(1-3):1-23.

Thornberg SA, Saklad SR. Review of NMDA receptors and phencyclidine model of schizophrenia. *Pharmacotherapy*, 16: 82–93, 1996.

Tiihonen J, Wahlbeck K, Kiviniemi V. The efficacy of lamotrigine in clozapine-resistant schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2009 Apr;109(1-3):10-4.

Toru M, Kuramaji A, Ishimaru M. Excitatory amino acids: implications for psychiatric disorders research. *Life Sci.*, 55: 1683–1699, 1994.

Trevlopoulou A, Touzlatzi N, Pitsikas N. The nitric oxide donor sodium nitroprusside attenuates recognition memory deficits and social withdrawal produced by the NMDA receptor antagonist ketamine and induces anxiolytic-like behaviour in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2016 Mar;233(6):1045-54.

Tsuang MT, Gilbertson MW, Faraone SV. The genetics of schizophrenia. Current knowledge and future directions. *Schizophr Res.*, 4(2):157-71, Mar-Apr, 1991.

Tuominen HJ, Tiihonen J, Wahlbeck K. Glutamatergic drugs for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res.*, 72:225–234, 2005.

Van Os J, Kapur S. Schizophrenia. *Lancet*. 374:635-45, 2009.

Varon J. The diagnosis and treatment of hypertensive crises. *Postgrad. Med*. 121(1):5-13, 2009.

Veerman SR, et al. Clozapine augmented with glutamate modulators in refractory schizophrenia: a review and metaanalysis. *Pharmacopsychiatry*. 2014 Sep;47(6):185-94.

Velligan DI, et al. The functional significance of symptomatology and cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Res*. 3;25(1):21-31, 1997.

Vessoni ALN. Adaptação e estudo da confiabilidade da escala de avaliação das síndromes positiva e negativa para a esquizofrenia no Brasil. Dissertação de Mestrado. Escola Paulista de Medicina, 1993.

Waddington JL. Schizophrenia: developmental neuroscience and pathobiology. *Lancet*, 341: 531-536, 1993.

Walker , et al. Motor dysfunction and risk for schizophrenia. *Dev. Psychopatol.*, 11: 509-523, 1999.

Wang X, et al. Sodium nitroprusside treatment for psychotic symptoms and cognitive deficits of schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Psychiatry Res*. 2018 Nov;269:271-277.

Weinberger DR. On the plausibility of “the neurodevelopmental hypothesis” of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 14 (3, suppl): 1-11, 1996.

Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 44: 660-669, 1987.

Williams L, et al. Clozapine-resistant schizophrenia: a positive approach. *Br J Psychiatry*. 2002 Sep;181:184-7.

Wink DA, et al. Nitric oxide protects against cellular damage and cytotoxicity from reactive oxygen species. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 90: 9813–7, USA, 1993.

Wink DA, Mitchell JB. Chemical biology of nitric oxide: Insights into regulatory, cytotoxic, and cytoprotective mechanisms of nitric oxide. *Free Rad. Biol. Med*, 25: 434–456, 1998.

Wohl M, Gorwood P. Paternal ages below or above 35 years old are associated with a different risk of schizophrenia in the offspring. *Eur Psychiatry*. 2007 Jan;22(1):22-6.

Wu HH, Waid DK, Mcloon SC. Nitric oxide and the developmental remodeling of retinal connections in the brain. *Prog. Brain Res*, 108: 273–286, 1996.

Wu EQ et al. The economic burden of schizophrenia in the United States in 2002. *J Clin Psychiatry*. 2005 Sep;66(9):1122-9.

Wyatt RJ et al. An economic evaluation of schizophrenia 1991. *Journal of Social and Psychiatric Epidemiology*, 30: 196-205, 1995.

Yamada K, et al. The role of nitric oxide in dizocilpine-induced impairment of spontaneous alteration behaviour in mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 276: 460–466, 1996.

Yang Q, et al. The effects of intraperitoneally administered phencyclidine on the central nervous system: behavioural and neurochemical studies. *Neuropeptides*, 19: 77–90, 1991.

Yanik M, et al. Is the arginine-nitric oxide pathway involved in the pathogenesis of schizophrenia? *Neuropsychobiology*, 47: 61– 65, 2003.

Yilmaz N, et al. Increased levels of nitric oxide, cortisol and adrenomedullin in patients with chronic schizophrenia. *Med. Princ. Pract*; 16(2): 137-41, 2006.

Ziai CW, Mirski MA. Blood Pressure Management in the Neurocritical Care Patient. In: Suarez, JI. *Critical care neurology and neurosurgery*. 1a ed., Humana Press Inc, Totowa- NJ, cap. 13:254-256, 2004.

Ziimmer R, et al. Short- and long-term effects on GABA and dopamine neurons during treatment with sulpiride. *Adv. Biochem. Psychopharmacol.*, 24: 537-9, 1980.

Zoroglu SS, et al. The possible pathophysiological role of plasma nitric oxide and adrenomedullin in schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 2002 Sep-Oct;36(5):309-15.

Zuardi AW, et al. Estudo da estrutura fatorial, fidedignidade e validade da tradução e adaptação para o português da Escala de Avaliação Psiquiátrica Breve (BPRS) Modificada. *ABP-APAL*, 16 (2): 63-8, 1994.

APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Elaborado de acordo com a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde)

Nome do projeto de pesquisa:

Potencialização do tratamento antipsicótico convencional da esquizofrenia com administração repetida de nitroprussiato de sódio.

Instituição:

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP

Endereço:

Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP
Av. Bandeirantes, 3900, 3º andar, sala 326

Pesquisadores responsáveis:

Dra. Juliana Mayumi Ushirohira (Pesquisadora responsável)
Telefone: (16) 3602-2703/99129-8337
E-mail: jmu47@yahoo.com

Prof. Dr. João Paulo Machado de Sousa (Orientador)
Telefone: (16) 3602-2853/99196-9393
E-mail: joaopmachado@usp.br

Prof. Dr. Jaime Eduardo Cecílio Hallak (Colaborador)
Telefone: (16)3602-2853
E-mail: jhallak@fmrp.usp.br

Informações sobre a pesquisa e sobre sua participação

Você está sendo convidado a participar de um estudo sobre uma medicação para tratar a esquizofrenia. Antes que você decida se quer ou não participar, é importante que você entenda porque esta pesquisa está sendo feita e o que significa participar dela. Por favor, leia atentamente as informações a seguir e, se desejar, discuta estas informações com outras pessoas que você considere importantes e que possam lhe ajudar a decidir sobre sua participação. Caso você tenha alguma dúvida durante a leitura, não tenha vergonha de fazer perguntas para que eu possa respondê-las.

Leve o tempo que for necessário para tomar sua decisão.

Esta pesquisa busca encontrar melhores maneiras de tratar doenças como a esquizofrenia, através de medicações mais eficientes, afim de prevenir sintomas

como a perda da iniciativa e da vontade, e ajudando as pessoas portadoras desta doença a ter uma vida melhor.

O objetivo deste estudo é o de verificar se pessoas com doenças semelhantes à sua poderão apresentar efeitos benéficos após a administração de nitroprussiato de sódio, que é uma medicação que age sobre uma substância encontrada no corpo chamada óxido nítrico. O nitroprussiato de sódio é utilizado no tratamento de aumentos na pressão arterial do sangue desde 1950 devido aos seus efeitos de dilatar os vasos sanguíneos, e alguns pesquisadores descobriram recentemente que ele podia melhorar alguns sintomas da esquizofrenia, primeiro em ratos e depois em seres humanos.

Como é o estudo?

De maneira bem simplificada, o estudo funciona assim: primeiro, o voluntário responde a algumas perguntas sobre os seus sintomas; em seguida, um médico ou enfermeiro pega cuidadosamente uma veia no braço, onde injetamos o remédio que estamos testando ou um soro que não tem efeito nenhum. Durante a infusão da medicação, o voluntário responde mais algumas vezes às mesmas perguntas sobre os sintomas. Este procedimento é feito uma vez a cada 15 dias, até completar oito vezes, sendo que em quatro vezes, o voluntário recebe o remédio e, em outras quatro, o soro sem efeitos, que chamamos de placebo. A pesquisadora não sabe a ordem das infusões de medicamento ou placebo, para não haver qualquer influência no experimento e nos resultados.

Abaixo, cada um destes procedimentos é explicado com mais detalhes.

Se aceitar participar desta pesquisa, você irá responder a três questionários de avaliação psiquiátrica. Esses questionários serão aplicados antes de iniciar o procedimento e depois a cada uma hora da infusão.

Após a primeira avaliação psiquiátrica, será iniciada a administração de nitroprussiato de sódio ou placebo. Durante as sessões experimentais, sua pressão arterial, seus batimentos do coração e sua respiração serão acompanhados por aparelhos adequados e você será submetido a uma punção venosa (“ter uma veia pega”) para a administração do medicamento e para a coleta de 4 mL de sangue (um tubinho) para análise.

A punção venosa faz parte da rotina de trabalho dos médicos e enfermeiros e é um procedimento cotidiano e bastante seguro. Sua complicação mais frequente é a dor da picada da agulha, que algumas pessoas acham um pouco desconfortável, mas que é pequena. Outros problemas que a punção pode causar são edema (que é um inchaço causado por soro acumulado no local que a veia foi pega) e flebite (que é uma inflamação no local da veia pega), que podem ser um pouco dolorosos. Infecções podem acontecer, mas são bastante raras. Quando acontecem, a pessoa pode sentir calafrios, tremores, febre, mal-estar e dores de cabeça.

A medicação em estudo será injetada na veia continuamente através de uma bomba de infusão (aparelho que garante a administração constante na dose

adequada ao seu peso), durante quatro horas, por um médico da equipe de pesquisa com uma grande experiência neste tipo de procedimento.

Assim como qualquer medicação, o nitroprussiato de sódio pode causar efeitos indesejados, sendo os mais comuns: pressão baixa, náuseas, vômitos, tonturas, dores de cabeça, dores abdominais, inquietação, suores excessivos, “batedeira no coração” (taquicardia), contrações musculares e desconforto no peito. Outros efeitos colaterais menos frequentes são vermelhidão na pele, rubor facial, risco de sangramento, diminuição do oxigênio dos tecidos, aumento ou diminuição da velocidade dos batimentos do coração, paralisia intestinal, desequilíbrio e aumento da pressão cerebral. De maneira geral, esses efeitos são raros e costumam desaparecer assim que a medicação deixa de ser administrada. Muito raramente, podem ocorrer efeitos colaterais mais graves como, por exemplo, alterações do nível de consciência e funções nervosas, indo desde aumento da pupila dos olhos, desaparecimento de reflexos, falta de ar, superficialização da respiração (respiração rasa e rápida) e enfraquecimento da pulsação do coração com abafamento de seus batimentos, podendo chegar até o coma.

Durante todo o procedimento de infusão, você permanecerá em uma cama de hospital regulável para que fique em posição confortável.

Ao final da infusão, uma outra amostra de sangue (4 mL) será colhida para análise.

Importante lembrar que você pode se alimentar normalmente, tomar líquidos e tomar seus medicamentos de rotina, antes e depois do procedimento, respeitando seus horários de costume.

Cuidados e benefícios

Durante o período do estudo, você será cuidado pelos médicos da pesquisa e pela equipe técnica da enfermagem, que estarão disponíveis 24 horas por dia no hospital e por telefone.

É esperado que o tratamento ajude você, embora isso não possa ser garantido. Os participantes do estudo anterior que fizemos com a mesma medicação sentiram uma rápida melhora nos seus sintomas durante a semana seguinte à aplicação. Além disso, a informação que este estudo irá gerar poderá ajudar no desenvolvimento de tratamentos mais efetivos para portadores de doenças como a sua no futuro.

Participação voluntária

Se você não concordar em participar do estudo, informe isso a pesquisadora ou devolva este documento sem assinatura. O seu tratamento não terá qualquer alteração e seu seguimento no HC continuará da mesma forma que vem sendo feito até hoje.

Caso concorde em participar, e depois de ter tirado todas as suas dúvidas, leia as informações abaixo, preencha os dados solicitados, assine e devolva o

documento a pesquisadora responsável. Neste caso, a pesquisadora também deverá assinar uma cópia que ficará com você para consultar quando desejar.

Eu,

_____,
R.G. _____, abaixo assinado, tendo recebido as informações acima, e ciente dos meus direitos abaixo relacionados, concordo em participar do estudo descrito aqui e, de acordo com a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, estou ciente de que:

- 1- Tenho a garantia de receber resposta para qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida acerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados com a pesquisa e o estudo a que serei submetido;
- 2- Tenho a liberdade de retirar meu consentimento a qualquer momento e deixar de participar no estudo sem que isso traga prejuízo à continuidade do meu cuidado e tratamento;
- 3- Tenho a segurança de que qualquer informação sobre a minha identidade e dados médicos e pessoais serão tratados com o devido cuidado e mantidos em sigilo;
- 4- Tenho a garantia de acesso à informação atualizada durante o estudo, ainda que esta possa afetar minha vontade de continuar participando;
- 5- Tenho assegurados o meu direito a tratamento médico e ressarcimento ou indenização por quaisquer danos relacionados à minha participação neste estudo; e
- 6- Tenho a garantia de que todos os gastos relacionados ao estudo e ao meu acompanhamento durante o seu período de realização serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

Declaro que entendi as informações fornecidas e que aceito participar dos testes com o medicamento nitroprussiato de sódio como método terapêutico recomendado pela equipe responsável pela pesquisa.

Ribeirão Preto, ____/____/____

Assinatura do paciente

Assinatura do familiar ou responsável legal

Assinatura da pesquisadora

ANEXO A

Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV (SCID-IV)

Nome do Paciente: _____

Estudo Número: _____ Data da avaliação: _____

Avaliador: _____

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

☐ Paciente
☐ Família / Amigos / Colegas | ☐ Profissional de saúde
☐ Prontuário médico |
|--|--|

Sumário Diagnóstico da SCID-CV

TRANSTORNOS DO HUMOR

Atual	Durante a vida	
☐	☐	Transtorno Bipolar I (D4, pág. 38)
☐	☐	Transtorno Bipolar I, Episódio Mais Recente Hipomaniaco
☐	☐	Transtorno Bipolar I, Episódio Maníaco Único
☐	☐	Transtorno Bipolar I, Episódio Mais Recente Maníaco
☐	☐	Transtorno Bipolar I, Episódio Mais Recente Misto
☐	☐	Transtorno Bipolar I, Episódio Mais Recente Depressivo
		<i>Especificar:</i>
		☐ Leve ☐ Em Remissão Parcial
		☐ Moderado ☐ Em Remissão Completa
		☐ Severo, ☐ Inespecificado
		sem Aspectos Psicóticos
		☐ Severo, com Aspectos Psicóticos
☐	☐	Transtorno Bipolar I, Episódio Mais Recente Inespecificado
☐	☐	Outros Transtornos Bipolares
☐	☐	Transtorno Bipolar II (D9, pág. 40)
		<i>Especificar:</i>
☐	☐	☐ Hipomaniaco ☐ Depressivo
☐	☐	Transtorno Ciclotímico (D12, pág. 41)
☐	☐	Transtorno Bipolar Sem Outra Especificação (D12, pág. 41)
☐	☐	Transtorno Depressivo Maior (D16, pág. 42)
☐	☐	Transtorno Depressivo Maior, Episódio Único
☐	☐	Transtorno Depressivo Maior, Recorrente
		<i>Especificar:</i>
		☐ Leve ☐ Em Remissão Parcial
		☐ Moderado ☐ Em Remissão Completa
		☐ Severo, ☐ Inespecificado
		sem Aspectos Psicóticos
		☐ Severo, com Aspectos Psicóticos
☐	☐	Transtorno Distímico (A60, pág. 17)
☐	☐	Transtorno Depressivo Sem Outra Especificação (D19, pág. 43)
		Outros Transtorno do Humor

2	2	Transtorno do Humor Devido a Condição Médica Geral (A64, pág. 19) IndicarCondiçãoMédicaGeral:
		<i>Especificar:</i>
		2 EpisódioTipoDepressivoMaior 2 Maníaco
		2 Outros SintomasDepressivos 2 Misto
2	2	Transtorno do Humor Induzido pelo Álcool (A69, pág. 22) <i>Especificar:</i>
		2 Depressivo 2 Maníaco 2 Misto
2	2	Transtorno do Humor Induzido por Outra Substância (A69, pág. 22) Indicarsubstância;
		<i>Especificar:</i>
		2 Depressivo 2 Maníaco 2 Misto

ESQUIZOFRENIA E OUTROS TRANSTORNOS PSICÓTICOS

Atual	Durante a vida	
2	2	Esquizofrenia (C7, pág. 28) <i>Especificar:</i>
		Tipo Paranóide (C8, pág. 28) Tipo Indiferenciada (C11, pág. 29)
		2 Tipo Catatônica (C9, pág. 28) 2 Tipo Residual (C12, pág. 29)
		2 Tipo Desorganizada (C10, pág. 29)
2	2	Transtorno Esquizofreniforme (C15, pág. 30)
2	2	Transtorno Esquizoafetivo (C20, pág. 31)
2	2	Transtorno Delirante (C26, pág. 32)
2	2	Transtorno Psicótico Breve (C31, pág. 33)
2	2	Transtorno Psicótico Devido a Condição Médica Geral, Com Delírios (C34, pág. 34). IndicarCondiçãoMédicaGeral:
2	2	Transtorno Psicótico Devido a Condição Médica Geral, Com Alucinações (C34, pág. 34). IndicarCondiçãoMédicaGeral:
2	2	Transtorno Psicótico Induzido pelo Álcool, Com Delírios (C38, pág. 36)
2	2	Transtorno Psicótico Induzido pelo Álcool, Com Alucinações (C38, pág. 36)
2	2	Transtorno Psicótico Induzido por Outra Substância, Com Delírios (C38, pág. 36) Indicar a Substância:
2	2	Transtorno Psicótico Induzido por Outra Substância, Com Alucinações (C38, pág. 36). Indicar a Substância:
2	2	Transtorno Psicótico Sem Outra Especificação (C39, pág. 37)

TRANSTORNOS DO USO DE SUBSTÂNCIA

Atual	Durante a vida	
2	2	Transtornos por Uso de Álcool
2	2	Dependência de Álcool (E15, pág. 47)
		Abuso de Álcool (E16, pág. 47)
		Transtornos por Uso de Outras Substâncias
2	2	Dependência de Anfetamina (E31, pág. 60)
2	2	Dependência de Cannabis (E31, pág. 60)
2	2	Dependência de Cocaína (E31, pág. 60)
2	2	Dependência de Alucinógeno (E31, pág. 60)
2	2	Dependência de Inalante (E31, pág. 60)
2	2	Dependência de Opióide (E31, pág. 60)
2	2	Dependência de Fenciclidina (E31, pág. 60)
2	2	Dependência de Sedativo, Hipnótico ou Ansiolítico (E31, pág. 60)
2	2	Dependência de Outra Substância ou de Substância Desconhecida (E31, pág. 60)

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

TRANSTORNOS DE ANSIEDADE

Atual	Durante a vida	
☐	☐	Transtorno de Pânico Com Agorafobia (F23, pág. 58)
☐	☐	Transtorno de Pânico Sem Agorafobia (F24, pág. 58)
☐	☐	Transtorno Obsessivo-Compulsivo (F38, pág. 61)
☐	☐	Transtorno de Estresse Pós-Traumático (F64, pág. 65)
☐	☐	Transtorno de Ansiedade Sem Outra Especificação (F71, pág. 67)
Atual	Durante a vida	
☐	☐	Transtorno de Ansiedade Devido a Condição Médica Geral (F86, pág. 73) Indicar Condição Médica Geral: _____ <i>Especificar:</i> ☐ Com Ansiedade Generalizada ☐ Com Ataques de Pânico ☐ Com Sintomas Obsessivo-Compulsivos
☐	☐	Transtorno de Ansiedade Induzido pelo Álcool (F91, pág. 76) <i>Especificar:</i> ☐ Com Ansiedade Generalizada ☐ Com Ataques de Pânico ☐ Com Sintomas Obsessivo-Compulsivos ☐ Com Sintomas Fóbicos
☐	☐	Transtorno de Ansiedade Induzido por Outra Substância (F91, pág. 76) Indicar a Substância: _____ <i>Especificar:</i> ☐ Com Ansiedade Generalizada ☐ Com Ataques de Pânico ☐ Com Sintomas Obsessivo-Compulsivos ☐ Com Sintomas Fóbicos
☐	☐	Outros Transtornos de Ansiedade
☐	☐	Agorafobia Sem História de Transtorno de Pânico (F65, pág. 66)
☐	☐	Fobia Social (F66, pág. 66)
☐	☐	Fobia Específica (F67, pág. 66)
☐	☐	Transtorno de Ansiedade Generalizada (F68, pág. 66)

TRANSTORNOS SOMATOFORMES

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

TRANSTORNOS ALIMENTARES

Atual	Durante a vida	
☐	☐	Anorexia Nervosa (F75, pág. 69)
☐	☐	Bulimia Nervosa (F76, pág. 69)

TRANSTORNOS DE AJUSTAMENTO

Atual	Durante a vida	
-------	----------------	--

2	2	Transtorno de Ajustamento com Humor Deprimido (F82, pág. 71)
2	2	Transtorno de Ajustamento com Ansiedade (F82, pág. 71)
2	2	Transtorno de Ajustamento com Misto de Ansiedade e Depressão (F82, pág. 71)
2	2	Transtorno de Ajustamento com Perturbação da Conduta (F82, pág. 71)
2	2	Transtorno de Ajustamento com Perturbação Mista das Emoções e Conduta (F82, pág. 71)
2	2	Transtorno de Ajustamento Inespecificado (F82, pág. 71)

OUTROS TRANSTORNOS DO EIXO I DO DSM-IV

Atual Durante a vida

2	2	Diagnóstico: _____
2	2	Diagnóstico: _____
2	2	Diagnóstico: _____

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

Checar:

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

❷ Problemas relacionados ao ambiente social — *Especificar:*

❷ Problemas educacionais — *Especificar:*

❷ Problemas ocupacionais — *Especificar:*

❷ Problemas de moradia — *Especificar:*

❷ Problemas econômicos — *Especificar:*

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

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

❷ Outros problemas psicossociais e ambientais — *Especificar:*

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

Considerar o funcionamento psicológico, social e ocupacional em um continuum hipotético de saúde-doença mental. Não incluir prejuízo no funcionamento devido a limitações físicas (ou ambientais). Código (Obs.: Usar códigos intermediários quando apropriado, por ex., 45, 68, 72)

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

Pontuação na Escala de Avaliação Global do Funcionamento:

Atual: _____

Mais alta no último ano: _____

REVISÃO GERAL

Dados Demográficos

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

HISTÓRIA ESCOLAR

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

HISTÓRIA OCUPACIONAL

Que tipo de trabalho você faz? Atualmente você está trabalhando? <div style="display: inline-block; vertical-align: middle; font-size: 3em; line-height: 1;">[</div> <div style="display: inline-block; vertical-align: middle; margin-left: 10px;"> SE SIM: Há quanto tempo você está neste emprego? SE MENOS QUE 6 MESES: Por que você saiu do seu último emprego? Você sempre trabalhou com isso? SE NÃO: Por que não? </div>	
Em que tipos de serviço você já trabalhou? Como você está se sustentando agora? SE NÃO SOUBER: Já houve um período durante o qual você não conseguia trabalhar ou ir para a escola? SE SIM: Quando? Por que isso aconteceu?	

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

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

CURSO OU EXACERBAÇÃO DA DOENÇA ATUAL

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

HISTÓRIA DE TRATAMENTO

<p>Quando foi a primeira vez que você procurou tratamento por problemas emocionais ou psiquiátricos? (Para que foi isso? Que tratamento(s) você fez? Que medicações usou?)</p> <p>E quanto a tratamento para uso de drogas ou alcoolismo?</p> <p>(O GRÁFICO DE VIDA NA PÁGINA 13 DA REVISÃO GERAL PODE SER USADO PARA RESUMIR UMA HISTÓRIA COMPLICADA DE PSICOPATOLOGIA E TRATAMENTO)</p>	
<p>Você já foi internado em hospital psiquiátrico?</p> <p>SE SIM: Por que foi? (Quantas vezes?)</p> <p>SE DER UMA RESPOSTA INADEQUADA,</p>	

<p>QUESTIONE GENTILMENTE: Não havia mais alguma coisa? Em geral, as pessoas não vão para hospitais psiquiátricos apenas por que estão [CANSADOS / NERVOSOS / PALAVRAS DO PACIENTE]</p>	
<p>Você já foi internado para outro tipo de tratamento médico? SE SIM: Por que foi?</p>	

OUTROS PROBLEMAS ATUAIS

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

FUNCIONAMENTO SOCIAL ATUAL (USE PARA CODIFICAR O EIXO V)

<p>Como você usa o seu tempo livre? Com quem você passa esse tempo livre?</p>	
---	--

DIAGNÓSTICOS DA REVISÃO GERAL
<p>DIAGNÓSTICOS PRESENTES MAIS PROVÁVEIS: DIAGNÓSTICOS QUE PRECISAM SER EXCLUÍDOS:</p>

GRÁFICO DE VIDA

[illegible]

A. EPISÓDIOS DE HUMOR

Episódio Depressivo Maior		Episódio Maníaco		Episódio Hipomaníaco		Transtorno Distímico	
Início do Episódio:		Início do Episódio:		Início do Episódio:			
<div style="border-bottom: 1px solid black; height: 15px; width: 100%;"></div>		<div style="border-bottom: 1px solid black; height: 15px; width: 100%;"></div>		<div style="border-bottom: 1px solid black; height: 15px; width: 100%;"></div>			
Checar se: Atual ⑤ Passado ⑤		Checar se: Atual ⑤ Passado ⑤		Checar se: Atual ⑤ Passado ⑤			
Se passado, Término:		Se passado, Término:		Se passado, Término:			
<div style="border-bottom: 1px solid black; height: 15px; width: 100%;"></div>		<div style="border-bottom: 1px solid black; height: 15px; width: 100%;"></div>		<div style="border-bottom: 1px solid black; height: 15px; width: 100%;"></div>			
A1	? - +	A16	? - +	A30	? - +	A45	? - +
A2	? - +	A17	? - +	A31	? - +	A46	? - +
A3	? - +	A18	? - +	A32	? - +	A47	? - +
A4	? - +	A19	? - +	A33	? - +	A48	? - +
A5	? - +	A20	? - +	A34	? - +	A49	? - +
A6	? - +	A21	? - +	A35	? - +	A50	? - +
A7	? - +	A22	? - +	A36	? - +	A51	? - +
A8	? - +	A23	? - +	A37	? - +	A52	? - +
A9	? - +	A24	? - +	A38	? - +	A53	? - +
A10	? - +	A25	? - +	A39	? - +	A54	
A11	? - +	A26	? - +	A40	? - +	A55	? - +
A12	? - +	A27	? - +	A41	? - +	A56	? - +
A13	? - +	A28	+	A42	? - +	A57	? - +
A14	+	A29		A43	+	A58	? - +
A15				A44		A59	? - +
						A60	+

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

B. SINTOMAS PSICÓTICOS E ASSOCIADOS

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

C. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE TRANSTORNOS PSICÓTICOS

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

Esquizofrenia		TranstornoEsquizofrenif orme		TranstornoEsquizoafetiv o		TranstornoDeliran te	
C2	- +	C13	- +	C16	- +	C21	- +
C3	- +	C14	- +	C17	- +	C22	- +
C4	- +	C15	_____	C18	- +	C23	- +
C5	- +			C19	- +	C24	- +
C6	- +			C20	_____	C25	- +
C7	- +					C26	_____
C8	- +						
C9	- +						
C10	- +						
C11	- +						
C12	- +						

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

D. TRANSTORNOS DO HUMOR

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

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

E. TRANSTORNOS DO USO DO ÁLCOOL E OUTRAS SUBSTÂNCIAS

Abuso de Álcool				Dependência de Álcool			
E1	? - +	E2	? - +	E7	? - +	E12	? - +
		E3	? - +	E8	? - +	E13	? - +
		E4	? - +	E9	? - +	E14	? - +
		E5	? - +	E10	? - +	E15	+
		E6	? - +	E11	? - +	E16	+

Distúrbios do Uso de Substâncias Não-Álcool

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

Classe de Droga mais usada ou que causou maiores problemas: _____

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

Dependência de Substância Não-Álcool			
E23	? - +	E27	? - +
E24	? - +	E28	? - +
E25	? - +	E29	? - +
E26	? - +	E30	? - +
E31	<p>+</p> <p>?Dependência a Anfetamina ?Dependência a Cannabis ?Dependência a Cocaína ?Dependência a Alucinógeno ?Dependência a Inalante ?Dependência a Opióide ?Dependência a Fenciclidina ?Dependência a Sedativo, Hipnótico ou Ansiolítico ?Dependência a outra substância ou a substância desconhecida</p> <p>Marcar aqui ?se os critérios foram preenchidos no último mês.</p>	E32	<p>+</p> <p>?Abuso de Anfetamina ?Abuso de Cannabis ?Abuso de Cocaína ?Abuso de Alucinógeno ?Abuso de Inalante ?Abuso de Opióide ?Abuso de Fenciclidina ?Abuso de Sedativo, Hipnótico ou Ansiolítico ?Abuso de outra substância ou de substância desconhecida</p> <p>Marcar aqui ?se os critérios foram preenchidos no último mês.</p>

F. ANSIEDADE E OUTROS TRANSTORNOS

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

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

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

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

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

ANEXO B

Escala de Avaliação Psiquiátrica Breve (BPRS) (Zuardi et al., 1987)

Item	Definições
01 - Preocupações somáticas <i>Este item compreende a hipocondria. Os graus 1 e 2 da escala referem-se à hipocondria não delirante e os graus 3 e 4 à hipocondria delirante.</i>	0. Atenção normal com a saúde física. 1. Grau mínimo ou duvidoso de preocupação excessiva com a saúde física. 2. O paciente expressa ideias de ter uma doença orgânica (p.ex., câncer ou doença cardíaca), mas sem interpretações delirantes. 3. As queixas são bizarras (p.ex., de estar apodrecendo por dentro), mas pode-se conseguir que o paciente, por breves períodos, admita que este não é o seu caso. 4. Está convencido, p.ex., de que seus órgãos estão podres ou desaparecendo, ou de que vermes estão devorando seu cérebro. Nem por breves períodos se pode fazê-lo admitir que este não é o seu caso.
02 - Ansiedade psíquica <i>Este item compreende tensão, irritabilidade, preocupação, insegurança, medo e apreensão, que se aproximam ao pavor subjugante. Frequentemente pode ser difícil distinguir entre a vivência de ansiedade do paciente (os fenômenos de ansiedade "psíquica" ou "central") e as manifestações fisiológicas de ansiedade (periférica) que podem ser observadas, como tremor das mãos e sudorese. Muito importante, neste item, é o relato do paciente de preocupação, insegurança, incerteza, vivências de pavor, ou seja, de ansiedade psíquica ("central")</i>	0. O paciente não se encontra nem mais nem menos inseguro ou irritável do que o habitual. 1. É duvidoso se o paciente está mais inseguro ou irritável do que o habitual. 2. O paciente expressa mais claramente estar em um estado de ansiedade, apreensão ou irritabilidade, que pode achar difícil de controlar. Isso ocorre sem influir no dia-a-dia do paciente, porque a preocupação ainda diz respeito a questões pouco importantes. 3. A ansiedade ou insegurança é, às vezes, mais difícil de controlar porque a preocupação diz respeito a perdas ou danos importantes, que podem ocorrer no futuro. P.ex., a ansiedade pode ser vivenciada como pânico, ou seja, como pavor subjugante. Ocasionalmente esta ansiedade já interferiu no dia-a-dia do paciente. 4. A sensação de pavor está tão frequentemente presente que interfere acentuadamente no dia-a-dia do paciente.
03 - Retraimento emocional <i>Este item compreende a vivência introspectiva de contato emocional com o paciente durante a entrevista. Ele se contrapõe ao item 16 (afeto embotado ou inapropriado), que compreende o grau de contato emocional com outras pessoas, avaliado retrospectivamente durante os três dias precedentes.</i>	0. Contato emocional normal. 1. Alguma (ou duvidosa) distância emocional 2. Reações emocionais reduzidas, como por exemplo, contato visual duvidoso. 3. Reações emocionais mais limitadas, como por exemplo, contato visual ocasionalmente inadequado. 4. Quando o contato emocional está fortemente reduzido ou quase ausente, como por exemplo, quando evita o contato visual.
04 - Desorganização conceitual (incoerência) <i>Este item compreende os distúrbios do processo de pensamento, desde certa imprecisão na expressão verbal até produções verbais completamente desorganizadas.</i>	0. Ausência de desorganização conceitual 1. O pensamento é caracterizado por uma certa imprecisão, mas a fala não é gramaticalmente inusual. 2. Distúrbio moderado do pensamento. As palavras podem estar ligadas através de uma forma gramaticalmente inusual e particular ("pars pro toto") e a informação que comunica parece "vazia". 3. Acentuada desorganização conceitual. Ocasionalmente torna-se difícil entender o paciente, podendo surgir neologismos ou bloqueio 4. Desorganização conceitual extremamente grave. Apenas fragmentos da fala são compreensíveis.

<p>05 - Auto-depreciação e sentimentos de culpa <i>Este item compreende a diminuição da autoestima, com sentimentos de culpa.</i></p>	<p>0. Ausência de auto-depreciação e sentimentos de culpa.</p> <p>1. É duvidoso se sentimentos de culpa estão presentes, pois o paciente está apenas preocupado com o fato de que ele, durante a doença atual, seja um peso para a família ou colegas, devido à sua reduzida capacidade de trabalho.</p> <p>2. Auto-depreciação ou sentimentos de culpa estão mais claramente presentes, pois o paciente está preocupado com incidentes do passado, anteriores ao episódio atual. Por exemplo, o paciente acusa-se de pequenas omissões ou falhas, de não ter cumprido com o seu dever ou de haver prejudicado outras pessoas.</p> <p>3. O paciente experimenta sentimentos de culpa mais graves. Ele pode afirmar que sente que o seu sofrimento atual é algum tipo de punição. Assinale 3 desde que o paciente possa perceber intelectualmente que sua opinião é infundada.</p> <p>4. Os sentimentos de culpa são firmemente mantidos e resistem a qualquer argumentação, de modo que se converteram em ideias paranoides.</p>
<p>06 - Ansiedade <i>Este item compreende os concomitantes fisiológicos da ansiedade, que se manifestaram durante a entrevista. Todos os estados subjetivos de ansiedade devem ser assinalados no item 2, e não aqui.</i></p>	<p>0. Quando o paciente não está nem mais nem menos propenso que o habitual a experimentar concomitantes somáticos de estados de ansiedade.</p> <p>1. Quando o paciente ocasionalmente apresenta leves manifestações, como sintomas abdominais, sudorese ou tremores. Entretanto, a descrição desses sintomas é vaga e questionável.</p> <p>2. Quando o paciente ocasionalmente apresenta sintomas abdominais, sudorese, tremores, etc. Os sinais e sintomas são claramente descritos, porém não são acentuados e nem incapacitantes.</p> <p>3. Os concomitantes emocionais dos estados subjetivos de ansiedade são acentuados e, às vezes, muito preocupantes.</p> <p>4. Os concomitantes fisiológicos dos estados subjetivos de ansiedade são numerosos, persistentes e frequentemente incapacitantes.</p>
<p>07 - Distúrbios motores específicos <i>Este item compreende os graus variáveis de comportamento motor bizarro, que vai desde certa excentricidade na postura até a agitação catatônica severa.</i></p>	<p>0. Ausente.</p> <p>1. Leve ou de presença duvidosa durante a entrevista.</p> <p>2. Moderada. Presente durante a maior parte da entrevista.</p> <p>3. Severa. Anormalidades motoras contínuas. Podem ser interrompidas.</p> <p>4. Extremamente severa. Anormalidades motoras persistentes e incontroláveis. Entrevista difícil.</p>
<p>08 - Autoestima exagerada <i>Este item compreende graus variáveis de exagero da autoestima, variando desde uma acentuada autoconfiança ou presunção, até os delírios de grandeza grotescos.</i></p>	<p>0. Autoestima normal.</p> <p>1. Autoestima aumentada levemente ou de maneira duvidosa, como por exemplo: ocasionalmente superestima suas próprias capacidades habituais.</p> <p>2. Autoestima moderadamente aumentada. Por exemplo, superestima mais constantemente suas próprias capacidades habituais ou insinua possuir capacidades incomuns.</p> <p>3. Ideias acentuadamente irreais, como por exemplo, de que tem habilidades, poderes ou conhecimentos (científicos, religiosos, etc.) extraordinários, mas pode, por breves períodos ser corrigido.</p> <p>4. Ideias de grandeza que não podem ser corrigidas.</p>

<p>09 - Humor Deprimido <i>Este item compreende tanto a comunicação verbal como a não verbal de tristeza, depressão, desânimo, desamparo e desesperança.</i></p>	<p>0. Humor neutro.</p> <p>1. O paciente indica vagamente que está mais desanimado e deprimido que o habitual.</p> <p>2. Quando o paciente está mais claramente preocupado com vivências desagradáveis, embora ainda não esteja se sentindo desamparado ou desesperançado.</p> <p>3. O paciente exibe sinais não verbais claros de depressão e/ou às vezes sente-se dominado pelo desamparo ou desesperança.</p> <p>4. As observações do paciente sobre desânimo e desamparo, ou as suas manifestações não verbais, dominam a entrevista, não sendo possível afastá-lo desta temática.</p>
<p>10 - Hostilidade <i>Este item compreende o relato verbal do paciente de sentimentos ou ações hostis em relação a outras pessoas fora da entrevista. Trata-se de um julgamento retrospectivo dos três dias precedentes. Diferenciar do item 14 (Falta de cooperação), que corresponde ao contato formal durante a entrevista.</i></p>	<p>0. Ausência de sinais de impaciência, irritabilidade, crítica ou hostilidade.</p> <p>1. Esteve um pouco impaciente ou irritável, mas o controle foi mantido.</p> <p>2. Esteve moderadamente impaciente ou irritável, mas tolerou as provocações.</p> <p>3. Esteve verbalmente hostil, faz ameaças e quase chegou a ser fisicamente destrutivo, mas ainda pôde ser acalmado.</p> <p>4. Extremamente hostil, com violência física manifesta. Fisicamente destrutivo.</p>
<p>11 - Desconfiança <i>Este item compreende a desconfiança, a suspeita ou as interpretações distorcidas, variando desde uma acentuada falta de confiança nos outros até os delírios de perseguição floridos.</i></p>	<p>0. Ausente.</p> <p>1. Vagas ideias de referência. Tende a suspeitar que as outras pessoas estão falando ou rindo de si. Sente que “alguma coisa está ocorrendo”. Responde ao reassseguramento; portanto, fica duvidoso se existem ideias de referência ou delírios.</p> <p>2. Ideias de referência com delírios vagos, não sistematizados, de perseguição. “Alguém pode ter más intenções”. Isto é insinuado pela televisão ou pelos jornais. Ainda se trata de uma vivência do tipo “como se”.</p> <p>3. Delírios com alguma sistematização. Reassseguramento difícil.</p> <p>4. Delírios paranoides sistematizados, floridos, de perseguição. Correção impossível.</p>
<p>12 - Alucinações <i>Este item compreende as percepções sensoriais sem os estímulos externos correspondentes. As vivências alucinatórias devem ter ocorrido nos três últimos dias e, com exceção das alucinações hipnagógicas, não devem ter ocorrido durante os estados de turvação da consciência (delirium).</i></p>	<p>0. Ausente.</p> <p>1. Em grau leve ou de presença duvidosa. Vivências alucinatórias hipnagógicas ou vivências alucinatórias elementares isoladas (ouvir sons, ver luzes).</p> <p>2. Alucinações ocasionais, mas plenamente desenvolvidas (ouvir vozes, ver formas), que não afetam o comportamento.</p> <p>3. Alucinações ocasionais que influenciam o comportamento.</p> <p>4. Mais ou menos constantemente absorto em vivências alucinatórias.</p>
<p>13 - Retardo psicomotor <i>Este item compreende a redução do nível de atividade psicomotora, que inclui a velocidade de associações e a capacidade para verbalizar os pensamentos. Os sintomas do retardo motor dizem respeito à postura, aos gestos e à expressão facial.</i></p>	<p>0. Atividade verbal normal, atividade motora normal, com expressão facial adequada.</p> <p>1. Velocidade de conversação duvidosa ou levemente reduzida e expressão facial duvidosa ou levemente diminuída.</p> <p>2. Velocidade de conversação claramente reduzida, com pausas; gestos reduzidos e movimentação lenta.</p> <p>3. A entrevista é claramente prolongada devido às longas latências e respostas curtas; todos os movimentos estão muito lentos.</p> <p>4. A entrevista não pode ser completada; o retardo se aproxima de (e inclui) estupor.</p>

<p>14 - Falta de cooperação <i>Este item compreende a atitude e as respostas do paciente ao entrevistador e à situação da entrevista. Difere do item 10 (hostilidade) por que este compreende a falta de cooperação com outras pessoas durante os 3 dias precedentes.</i></p>	<p>0. Atitude cooperativa natural.</p> <p>1. Excessivamente formal e reservado na situação de entrevista. Responde um pouco resumidamente.</p> <p>2. Resistência moderada. Responde evasivamente ou opõe-se a determinadas perguntas. Atitude acentuadamente hostil para com o entrevistador.</p> <p>3. Resistência pronunciada. Responde inapropriadamente ou recusa-se a responder. Atitude abertamente hostil. Entrevista complete não é possível.</p> <p>4. Entrevista impossível. O paciente recusa-se a permanecer na situação de entrevista.</p>
<p>15 - Conteúdo Incomum do Pensamento <i>Este item diz respeito ao conteúdo da verbalização e não à organização da linguagem, que é assinalada no item 4 (desorganização conceitual). O item refere-se às qualidades incomuns até os vários níveis de ideias delirantes. Observe que os "delírios de grandeza" são assinalados no item 8 (autoestima exagerada), que os "delírios de culpa" são assinalados no item 5 (sentimentos de culpa) e que os "delírios de perseguição" são assinalados no item 11 (desconfiança). Os delírios que apresentam interesse especial aqui são os delírios de controle, influência ou despersonalização, ciúme mórbido, delírios sexuais, delírios religiosos ou expansivos. Assinale apenas o grau de raridade do conteúdo expresso do pensamento, a importância que apresenta para o paciente ou a influência que exerce sobre o seu comportamento.</i></p>	<p>0. Ausente</p> <p>1. Grau leve ou presença duvidosa (p.ex. ideias supervalorizadas).</p> <p>2. Grau moderado (p.ex., ideias com alguma qualidade delirante, mas ainda se constituindo em uma vivência do tipo "como se").</p> <p>3. Os delírios delimitam a maior parte do conteúdo do pensamento e ocasionalmente influenciam o comportamento.</p> <p>4. Delírios subjugantes delimitam o conteúdo do pensamento e o comportamento.</p>
<p>16 - Afeto embotado ou inapropriado <i>Este item compreende a diminuição da capacidade ou da motivação para sentir ou expressar as emoções normais, como a tristeza, alegria e raiva. As emoções, manifestadas verbalmente e não verbalmente, são perceptivelmente inapropriadas à situação ou ao conteúdo do pensamento. Este item compreende, assim, o retraimento emocional relativo às outras pessoas, durante os três dias precedentes. Discriminar do item 3 (retraimento emocional), que diz respeito à vivência introspectiva do contato emocional durante a entrevista.</i></p>	<p>0. Reações e envolvimento emocionais inapropriados.</p> <p>1. Reações emocionais escassas ou questionavelmente inapropriadas. Por exemplo, menor desejo ou capacidade de estar em companhia de pessoas que conhece há mais ou menos tempo.</p> <p>2. Afeto perceptivelmente embotado. Não apresenta necessidade ou capacidade de estabelecer contato mais íntimo com pessoas não pertencentes ao seu círculo familiar (companheiros de trabalho, outros pacientes, equipe terapêutica).</p> <p>3. Emocionalmente indiferente e apático, mesmo em relação aos amigos íntimos e à família.</p> <p>4. Emocionalmente ausente, ou então os afetos manifestados são grosseiramente inapropriados, sem qualquer motivação para o contato humano.</p>
<p>17 - Agitação psicomotora <i>Este item compreende o aumento no nível da atividade psicomotora.</i></p>	<p>0. Atividade motora normal. Expressão facial adequada e atividade verbal normal.</p> <p>1. Atividade motora duvidosa ou levemente aumentada; por exemplo, expressão facial vívida ou certa loquacidade.</p> <p>2. Atividade motora moderadamente aumentada; por exemplo, gestos vívidos ou grande loquacidade ou fala em voz alta e rapidamente.</p> <p>3. Atividade motora claramente excessiva, movimentando-se durante a maior parte do tempo. Levanta-se uma ou várias vezes durante a entrevista. Fuga de ideias. Dificuldade para compreendê-lo.</p> <p>4. Constante e incansavelmente ativo. Fala desintegrada. Comunicação significativa impossível.</p>

<p>18 - Desorientação e confusão <i>Este item compreende os graus de turvação da consciência, com redução ou perda de orientação no tempo e/ou quanto a dados pessoais.</i></p>	<p>0. O paciente está completamente orientado no tempo, no espaço, e quanto aos dados pessoais.</p> <p>1. O paciente ocasionalmente tem algumas dificuldades, mas pode corrigir espontaneamente sua afirmação sobre a orientação no tempo, e/ou no espaço, e/ou quanto aos dados pessoais.</p> <p>2. O paciente apresenta falhas que não são corrigidas espontaneamente. Por exemplo, não sabe o dia da semana ou do mês, embora saiba o mês e o ano corretamente, e/ou tem dificuldades espaciais, embora esteja orientado na enfermaria (ou em sua casa), e/ou tem dificuldades para recordar nomes, embora ainda saiba seu próprio nome.</p> <p>3. O paciente está acentuadamente desorientado. Por exemplo, não sabe o mês e o ano corretamente, embora ainda se localize quanto a períodos significativos do ano (carnaval, festas juninas, natal)*, e/ou tem dificuldades para localizar o banheiro ou a sua cama sem auxílio, e/ou lembra seu próprio nome apenas através de alguma ajuda.</p> <p>4. Está completamente desorientado no tempo e/ou no espaço, e/ou quanto aos dados pessoais.</p> <p>* Adaptação à realidade brasileira. No original, "estações do ano".</p>
---	--

**Potencialização do tratamento antipsicótico convencional da esquizofrenia com
administração repetida de nitroprussiato de sódio**

PACIENTE: _____

DATA: _____ SESSÃO EXPERIMENTAL: _____ HORA: _____

AVALIADOR: _____ INÍCIO DA INFUSÃO: _____

B.P.R.S.

1-PREOCUPAÇÕES SOMÁTICAS	
2-ANSIEDADE PSÍQUICA	
3-RETRAIMENTO EMOCIONAL	
4-DESORGANIZAÇÃO CONCEITUAL	
5-AUTO-DEPRECIAÇÃO E CULPA	
6-ANSIEDADE SOMÁTICA	
7-DISTÚRBIOS MOTORES ESPECÍFICOS	
8-AUTO-ESTIMA EXAGERADA	
9-HUMOR DEPRIMIDO	
10-HOSTILIDADE	
11-DESCONFIANÇA	
12-ALUCINAÇÕES	
13-RETARDO PSICOMOTOR	
14-FALTA DE COOPERAÇÃO	
15-CONTEÚDO INCOMUM DO PENSAMENTO	
16-AFETO EMBOTADO OU INAPROPRIADO	
17-AGITAÇÃO PSICOMOTORA	
18-DESORIENTAÇÃO E CONFUSÃO	
TOTAL	

ANEXO C

Escala das Síndromes Positiva e Negativa (Panss)

1=ausente, 2=mínimo, 3=leve, 4=moderado, 5=moderadamente grave, 6=grave, 7=extremamente grave

PANSS – ESCALA POSITIVA

P1- Delírios	1	2	3	4	5	6	7
P2- Desorganização Pensamento	1	2	3	4	5	6	7
P3- Comportamento Alucinatório	1	2	3	4	5	6	7
P4- Excitação/Hiperatividade	1	2	3	4	5	6	7
P5- Grandiosidade	1	2	3	4	5	6	7
P6- Desconfiança/ Persecutoriedade	1	2	3	4	5	6	7
P7- Hostilidade	1	2	3	4	5	6	7
Escore da Escala Positiva							

PANSS – ESCALA NEGATIVA

N1- Afetividade Embotada	1	2	3	4	5	6	7
N2- Retraimento Emocional	1	2	3	4	5	6	7
N3- Contato Pobre	1	2	3	4	5	6	7
N4- Retraimento Social Passivo/Apático	1	2	3	4	5	6	7
N5- Dificuldade Pensamento Abstrato	1	2	3	4	5	6	7
N6- Falta de Espontaneidade e Fluência	1	2	3	4	5	6	7
N7- Pensamento Estereotipado	1	2	3	4	5	6	7
Escore da Escala Negativa							

ANEXO D

Gravidade da doença

Considerando toda sua experiência clínica com pacientes esquizofrênicos, qual a gravidade da doença do paciente durante a última semana?

	Normal, não doente	Minimamente doente	Levemente doente	Moderadamente doente	Marcadamente doente	Gravemente doente	Entre os doentes mais graves
Sintomas positivos (ex. alucinações, delírios ou comportamento bizarro)	1	2	3	4	5	6	7
Sintomas negativos (ex. embotamento afetivo, avolia e anedonia)	1	2	3	4	5	6	7
Sintomas depressivos (ex. tristeza, humor deprimido ou desesperança)	1	2	3	4	5	6	7
Sintomas cognitivos (ex. prejuízo da atenção, concentração ou memória)	1	2	3	4	5	6	7
Gravidade total	1	2	3	4	5	6	7

Versão em português da escala de Impressão Clínica Global – escala esquizofrenia, categoria de gravidade da doença (*Clinical Global Impression – Schizophrenia Scale – Severity of Illness – CGI-SCH*) (Lima et al., 2007).

ANEXO E

THE UKU SIDE EFFECTS RATING SCALE (UKU)

**THE UKU SIDE EFFECTS RATING SCALE SCALE FOR THE
REGISTRATION OF UNWANTED EFFECTS OF PSYCHOTROPICS
MANUAL ENGLISH VERSION, October 1986
(UKU)**

Patient Information								
Patient		Date	Day	Mth.	Year	Time	Hour	Min
Personal notes								

[illegible][illegible]

Other-continued										
Category of side effects	Symptom	Not Ass.	Degree last 3 days (see manual)					Causal relationship		
		9	0	1	2	3	Imp	Pos	Prb	
4.17	Headache	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
4.17a	- Tension headache	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
4.17b	- Micraïne	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
4.17c	- Other forms	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
4.18	Physical Dependence	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
4.19	Psyhic Dependence	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	

Global assessment of the interference by existing side effects with the patient's daily performance:		Assessed by	
		Patient	Doctor
0	No side effects	☐	☐
1	Mild side effects that do not interfere with the patient's performance	☐	☐
2	Side effects that interfere moderately with the patient's performance	☐	☐
3	Side effects that interfere markedly with the patient's performance	☐	☐

Consequence		
0	No action	☐
1	More frequent assessment of the patient, but no reduction of dose, and/or occasional drug treatment of side effects	☐
2	Reduction of dose and/or continuous drug, treatment of side effects	☐
3	Discontinuation of drug or change to another preparation	☐

	Date	Day	Mth.	Year	Time	Hour	Min
Signature:							

ANEXO F

Stroop Color Word Test (SCWT)

Prancha 1

VERDE AMARELO AZUL MARROM VERMELHO
 AMARELO AZUL VERDE VERMELHO MARROM
 VERDE AMARELO VERMELHO MARROM AZUL
 AZUL MARROM AMARELO VERMELHO VERDE
 VERMELHO AZUL MARROM VERDE AMARELO
 VERDE MARROM AZUL AMARELO VERMELHO
 AMARELO VERMELHO AZUL MARROM VERDE
 MARROM VERDE VERMELHO AZUL AMARELO
 VERDE MARROM AZUL VERMELHO AMARELO
 AZUL VERDE MARROM VERMELHO AMARELO
 VERMELHO VERDE MARROM AMARELO AZUL
 VERDE MARROM VERMELHO AMARELO AZUL
 AZUL MARROM AMARELO VERDE VERMELHO
 AMARELO VERDE VERMELHO AZUL MARROM
 MARROM AMARELO VERDE AZUL VERMELHO
 VERMELHO VERDE AMARELO MARROM AZUL
 AZUL AMARELO VERDE VERMELHO MARROM
 VERMELHO AZUL MARROM AMARELO VERDE
 VERDE AMARELO VERMELHO AZUL MARROM
 MARROM VERDE AZUL VERMELHO AMARELO

Prancha 2

VERMELHO AZUL MARROM AMARELO VERDE
 VERDE VERMELHO AZUL MARROM AMARELO
 MARROM AMARELO VERDE VERMELHO AZUL
 AZUL VERDE MARROM AMARELO VERMELHO
 AMARELO VERDE VERMELHO AZUL MARROM
 VERDE AZUL MARROM AMARELO VERMELHO
 VERMELHO VERDE AZUL MARROM AMARELO
 AMARELO VERDE AZUL VERMELHO MARROM
 AZUL MARROM AMARELO VERDE VERMELHO
 MARROM VERDE AZUL VERMELHO AMARELO
 VERDE MARROM VERMELHO AMARELO AZUL
 VERMELHO AZUL MARROM VERDE AMARELO
 AMARELO MARROM VERDE AZUL VERMELHO
 AZUL VERMELHO MARROM AMARELO VERDE
 MARROM AMARELO VERMELHO VERDE AZUL
 VERDE AMARELO VERMELHO AZUL MARROM
 MARROM VERMELHO AZUL AMARELO VERDE
 AZUL AMARELO VERDE MARROM VERMELHO
 AMARELO AZUL MARROM VERMELHO VERDE
 VERMELHO MARROM VERDE AZUL AMARELO

Versão em cartão do Stroop Color Word Test, conforme utilizado por Liddle e Morris (1991). A prancha I apresenta 100 palavras escritas em preto, que devem ser lidas. A prancha II apresenta 100 palavras escritas em cores diferentes das que designam (a tarefa consiste em nomear as cores, e não ler as palavras).

ANEXO G

Folha de respostas da escala N-back

5	9	3	1	2 - A	2	1	3	5	7 - A
5	1	4	5	4 - A	5	8	9	3	7 - A
5	9	9	6	3	1	2	7 - B	7	5
3	9	2 - B	6	6	5	2	7 - B	7	6
2	1	4	5 - B	1	6	3	8	9	6
4 - B	7	6	3	3	9	2 - A	3	1	2
4	8 - A	9	6	3	3	2	4	2 - A	9
3	1	5	7 - A	9	3	7	4	6 - B	1
8	9	3	2 - B	3	8	1	7	3	6
1 - B	7	1	7	4 - B	2	4	1	8 - B	

A = Qual o número apresentado acima?

B = Qual o antepenúltimo número apresentado?

RESPOSTA CORRETA:

Sujeito: _____

2	7	4	7	1	3	5	1	9	2	8	2	7	7	9	3	1	4
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Erros: _____ Acertos: _____ Sessão: _____

2	7	4	7	1	3	5	1	9	2	8	2	7	7	9	3	1	4
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Erros: _____ Acertos: _____ Sessão: _____

2	7	4	7	1	3	5	1	9	2	8	2	7	7	9	3	1	4
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Erros: _____ Acertos: _____ Sessão: _____

2	7	4	7	1	3	5	1	9	2	8	2	7	7	9	3	1	4
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Erros: _____ Acertos: _____ Sessão: _____

2	7	4	7	1	3	5	1	9	2	8	2	7	7	9	3	1	4
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Erros: _____ Acertos: _____ Sessão: _____

2	7	4	7	1	3	5	1	9	2	8	2	7	7	9	3	1	4
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Erros: _____ Acertos: _____ Sessão: _____

2	7	4	7	1	3	5	1	9	2	8	2	7	7	9	3	1	4
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Erros: _____ Acertos: _____ Sessão: _____

2	7	4	7	1	3	5	1	9	2	8	2	7	7	9	3	1	4
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Erros: _____ Acertos: _____ Sessão: _____

2	7	4	7	1	3	5	1	9	2	8	2	7	7	9	3	1	4
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Erros: _____ Acertos: _____ Sessão: _____

2	7	4	7	1	3	5	1	9	2	8	2	7	7	9	3	1	4
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Erros: _____ Acertos: _____ Sessão: _____

2	7	4	7	1	3	5	1	9	2	8	2	7	7	9	3	1	4
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Erros: _____ Acertos: _____ Sessão: _____

Tratamentos medicamentosos adjuvantes à terapia antipsicótica para déficits cognitivos na esquizofrenia: uma revisão sistemática da literatura.

Adjuvant treatments for antipsychotic therapy for cognitive deficits in schizophrenia: a systematic review of the literature.

Juliana Mayumi Ushirohira^{*1}, Jaime Eduardo Cecilio Hallak², João Paulo Machado de Souza³

¹Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

²Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Translacional em Medicina – CNPq FAPESP CAPES

³Programa de Pós-graduação em Saúde Mental da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

*Address correspondence to this author at the Hospital das Clínicas – FMRP-USP – Terceiro Andar; Av. Bandeirantes, 3900; CEP 14049-900; Ribeirão Preto - São Paulo - Brazil. E-mail: ushirohira@usp.br

RESUMO

Os déficits cognitivos compõem uma dimensão psicopatológica importante na esquizofrenia, cursam com prejuízo no funcionamento laboral, social e pessoal. A dificuldade no tratamento psicofarmacológico destes sintomas direciona os estudos clínicos na busca de elucidação de vias neurotransmissoras que permitam o desenvolvimento de novos recursos e conhecimento para lidar com o comprometimento cognitivo. **Objetivo:** Realizar uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados, controlados por placebo, nos últimos cinco anos sobre tratamentos farmacológicos adjuvantes para sintomas cognitivos em portadores de esquizofrenia em uso de antipsicóticos. **Métodos:** Os artigos foram identificados em buscas nas bases de dados PubMed, Web of Science, Scopus, Lilacs e Scielo. Empregadas as palavras-chave: *add-on OR add on OR augmentation OR adjuvant OR adjunct OR adjunctive OR adjunct* AND treatment AND schizophrenia AND cognitive OR cognition OR cogniti**. Período de buscas de maio de 2011 a julho de 2016. Incluídos estudos empíricos com portadores de esquizofrenia em tratamento antipsicótico, ensaios que utilizaram ao menos um teste neurocognitivo, publicações em inglês, português ou espanhol.

Resultados: Identificadas 1.050 referências, nas quais foram aplicados os critérios de inclusão/exclusão, selecionadas 46 referências para análise qualitativa. 21 estudos demonstraram algum efeito de melhora em determinados domínios cognitivos, em amostras de tamanho moderado, com sujeitos portadores de esquizofrenia crônica, em geral estáveis. Limitações observadas: tamanho das amostras, dose diária adequada da medicação alvo, sujeitos com níveis de cronicidade elevados, duração longa do tratamento antipsicótico. **Conclusão:** Apesar de cerca de 50% dos estudos apresentarem desfechos positivos, os dados não foram suficientemente consistentes para se estabelecer um tratamento específico eficaz para déficits cognitivos que tanto compromete os portadores de esquizofrenia. Novos ensaios clínicos poderiam se beneficiar de ajustes metodológicos para obter resultados mais robustos.

ABSTRACT

Cognitive deficits compose an important psychopathological dimension in schizophrenia, with impairment in work, social and personal functioning. The difficulty in the psychopharmacological treatment of these symptoms directs clinical studies in the search for elucidation of neurotransmitter pathways that allow the development of new resources and knowledge to deal with cognitive impairment. **OBJECTIVE:** To perform a systematic review of randomized, placebo-controlled clinical trials over the past five years on adjuvant pharmacological treatments for cognitive symptoms in schizophrenic patients using antipsychotics. **Methods:** The articles were identified in searches in PubMed, Web of Science, Scopus, Lilacs and Scielo databases. **Keywords:** add-on OR add on OR augmentation OR adjuvant OR adjunct OR adjunctive OR adjunct * AND treatment AND schizophrenia AND cognitive OR cognition OR cogniti *. **Period of search** from May 2011 to July 2016. Including empirical studies with schizophrenia patients on antipsychotic treatment, trials using at least one neurocognitive test, publications in English, Portuguese or Spanish. **Results:** A total of 1,050 references was identified, in which the inclusion / exclusion criterias were applied, 46 references were selected for qualitative analysis. 21 studies have shown some improvement effect in certain cognitive domains in moderate-sized samples with chronic stable schizophrenia

subjects. Limitations observed: sample size, adequate daily dose of target medication, subjects with high levels of chronicity, long duration of antipsychotic treatment. Conclusion: Although approximately 50% of the studies present positive outcomes, the data were not sufficiently consistent to establish an effective specific treatment for cognitive deficits that both compromise those with schizophrenia. New clinical trials could benefit from methodological adjustments to achieve more robust results.

INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é uma doença psiquiátrica crônica, que se manifesta por alterações no processo neurodesenvolvimental, influenciadas por fatores genéticos e ambientais (Elkis; Meltzer, 2009; Van Os; Kapur, 2009; Owen et al., 2016) . O comprometimento no sistema nervoso central pode ocorrer precocemente durante o desenvolvimento gestacional ou mesmo durante a maturação neuropsicomotora após o nascimento, num complexo prejuízo de diferentes vias neurotransmissoras e/ou sinaptogênicas ainda não completamente elucidadas (Owen et al., 2016). O início da doença geralmente ocorre no final da adolescência e começo da idade adulta. A prevalência varia de 0,7 a 1% da população geral (Tandon et al., 2009; Owen et al., 2016). O fenótipo da esquizofrenia é bastante heterogêneo e sem sintomas patognomônicos. Pode iniciar com sintomas prodrômicos, como uma forma insidiosa com queixas de humor, algum distanciamento, alterações do comportamento, declínio funcional ou alterações sutis da sensopercepção. A progressão desse estado culmina na ruptura do neurodesenvolvimento, assim a esquizofrenia se manifesta em sintomas que atualmente são descritos num modelo multidimensional de: sintomas positivos (alucinações e delírios), sintomas negativos (embotamento afetivo, avolia, alogia), sintomas de desorganização (pensamento e comportamento), sintomas de humor (tristeza, ansiedade, desesperança, anedonia) e sintomas cognitivos (déficit na memória episódica, atenção, vigilância, memória de trabalho, velocidade de processamento, fluência semântica, fluência verbal e cognição social) (Tandon et al., 2009; Nuechterlein et al., 2004).

Os déficits cognitivos na esquizofrenia são comprometimentos marcantes na memória, atenção, vigilância, memória de trabalho, velocidade de processamento, resolução de problemas, aprendizado e cognição social (Nuechterlein et al., 2004).

Os estudos sobre tratamentos psicofarmacológicos para esses sintomas geralmente focalizam diferentes vias neurotransmissoras que podem estar intrinsecamente relacionadas a manifestação dos prejuízos cognitivos. Tais mecanismos envolvidos podem ser dopaminérgicos (ex. D-anfetamina), colinérgicos (ex. Donepezila, galantamina, receptor alpha 7 nicotínico, rivastigmina), glutamatérgicos (ex. Glycina, serina, d-cycloserina, AMPAkines, sarcosina, lamotrigina, topiramato, memantina), noradrenérgicos (ex. Guanfacina, atomoxetina, reboxetina, flumazenil), serotoninérgicos (ex. Buspirona, antidepressivos, ondansetrona) ou histaminérgicos (ex. Modafinil, armodafinil) (Van Os; Kapur, 2009)

Assim o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados, controlados por placebo, nos últimos cinco anos sobre tratamentos farmacológicos □adjuvantes à terapia antipsicótica regular para sintomas cognitivos em portadores de esquizofrenia.

MÉTODOS

A identificação dos artigos foi realizada seguindo a metodologia PRISMA, através de busca nas bases de dados: *PubMed*, *Web of Science*, *Scopus*, *Lilacs* e *Scielo*. Os unitermos utilizados foram: [*add-on OR add on OR augmentation OR □adjuvante OR adjunct OR adjunctive OR adjunct**] AND [*treatment*] AND [*schizophrenia*] AND [*cognitive OR cognition OR cogniti**].

O período de pesquisa nas bases de dados foi de maio de 2011 a março de 2018, devido a publicação de uma revisão sistemática com mesmo tema pelo grupo de Keefe et al. (2011), cujo *cut-off* foi estabelecido em 20 de abril de 2011.

Os critérios de inclusão desta revisão sistemática foram: ensaios clínicos randomizados sobre efeitos de medicações adjuvantes no tratamento da esquizofrenia; estudos controlados por placebo; sujeitos portadores de esquizofrenia, diagnosticados conforme os manuais DSM-4-TR ou DSM-5 ou CID-10; sujeitos em tratamento

antipsicótico descrito; sem limites etários; utilização de pelo menos um instrumento de avaliação cognitiva; publicações em inglês, espanhol ou português; e publicações no período de maio/2011 a março/2016. Os critérios de exclusão foram: estudos em animais; estudos com critério de equivalência de clorpromazina no tratamento antipsicótico; ensaios com portadores de demência ou outras doenças neurológicas; comorbidades psiquiátricas e/ou clínicas como alvo do estudo; e intervenções não farmacológicas.

RESULTADOS

As buscas nas bases de dados *PubMed*, *Web of Science*, *Scopus*, *Lilacs* e *SciELO* resultaram em 1.505 referências, que foram submetidas a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão e assim ficaram restritos a 99 artigos. Destes 99, retirados os duplicados, restaram 56 referências completas. Um total de 10 artigos ainda foram excluídos, devido a ausência de teste cognitivo na metodologia de sete estudos, um estudo com amostra de sujeitos sem diagnóstico de esquizofrenia, um artigo com ensaio sem controle por placebo e um ensaio que se tornou aberto na segunda fase. No total 46 artigos foram incluídos para a análise qualitativa. Todos ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, cruzados ou paralelos. A Figura 1 representa o fluxograma da seleção de artigos para análise, baseado no modelo PRISMA (Moher et al., 2009).

- INSERIR FIGURA 1 -

De acordo com os estudos avaliados, os instrumentos de medida cognitiva mais utilizados foram: *Measurement And Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia – MATRICS Consensus Cognitive Battery* (MATRICS-MCCB) e *Wechsler Adult Intelligence Scale – Third Edition* (WAIS-III), empregados em 14 e 13 estudos respectivamente. Tratam-se dos mais específicos instrumentos de avaliação cognitiva para a esquizofrenia, sendo que a MATRICS-MCCB foi desenvolvida por iniciativa do National Institute of Mental Health (NIMH) a fim de obter uma bateria cognitiva consensual que pudesse ser utilizada nas pesquisas de estratégias farmacológicas

para melhora cognitiva. A MATRICS-MCCB apresenta 10 testes que medem sete domínios cognitivos: velocidade de processamento, atenção/ vigilância, memória de trabalho (verbal e não verbal), aprendizado verbal, aprendizado visual, raciocínio e resolução de problemas e cognição social (Lystad et al., 2014) . A figura 2 mostra a distribuição dos testes cognitivos mais citados.

- INSERIR FIGURA 2 -

O tamanho das amostras foi bastante variável, de 15 sujeitos até estudo com 285 sujeitos, a média do tamanho das amostras foi de 78 indivíduos. Houve predomínio de indivíduos do sexo masculino em relação ao feminino, em média 2:1. O tempo de doença do primeiro episódio psicótico a < 5 anos foi observado em 5 estudos, em 24 artigos a amostra era de portadores de esquizofrenia com tempo de doença de 6 a 20 anos e em 6 estudos os indivíduos tinham mais que 20 anos de doença, 11 estudos não informaram.

Quatro estudos foram realizados com medicações adjuvantes ao tratamento com risperidona em portadores de esquizofrenia. No estudo de Morozova et al. (2012), os pesquisadores observaram os efeitos do dimebon, uma droga anti-histamínica em dose de 20 mg/dia durante 8 semanas, em 56 sujeitos com esquizofrenia crônica que estavam em uso de risperidona em média com 5,15 mg/dia e obtiveram um desfecho positivo nas avaliações de memória de trabalho, atenção, planejamento e coordenação motora. Também em 2012, Shifu et al. avaliaram a cerebrolisina, um neuropeptídeo em dose de 30 mL/dia durante 4 semanas, numa amostra de 109 indivíduos esquizofrênicos crônicos e com média de idade elevada (47,19 anos) e observaram melhora significativa na avaliação de memória funcional global. O estudo com minociclina de Liu et al. (2014) apontou melhora significativa nos domínios atencionais. Neste estudo, a minociclina foi adicionada ao tratamento com risperidona em dose de 200mg/dia durante 16 semanas em portadores de esquizofrenia ainda nos primeiros anos de doença (em média 2,28 anos). O estudo de Yasui-Furukori et al. (2012) apresentou melhora na velocidade psicomotora, porém observaram piora na fluência verbal e na função executiva, quando avaliados os efeitos de adição à risperidona do

aripiprazol, antipsicótico de segunda geração, em dose de 6 a 30 mg/dia durante 12 semanas. A Tabela 1 apresenta as características clínico-demográficas dos estudos de medicações adjuvantes à risperidona e a Tabela 2 apresenta os desfechos cognitivos dos mesmos estudos.

- INSERIR TABELA 1 E 2 -

A medicação mais investigada foi o modafinil/ armodafinil, aplicado em 7 estudos. Minzenberg et al. (2016) e Lohr et al. (2012) observaram melhora significativa nas avaliações com diferentes instrumentos. Minzenber et al. (2016) descreveu melhora no controle das oscilações gama, associadas com processo de controle cognitivo medidos através de tarefa cognitiva em um E-prime (software), após administração de modafinil 200mg/dia por 4 semanas em 27 sujeitos. Lohr et al. (2012) relatou melhora significativa na memória de trabalho verbal, memória de trabalho especial e uso de estratégias em escores da MATRICS-MCCB, WAIS-III FSIQ, WCST, VTL, FAS, MMSE, SCWT, TMT-A E -B. Os pesquisadores utilizaram 50 a 200 mg/dia de modafinil em 24 sujeitos.

Os melhores desfechos nos sintomas cognitivos foram observados nos estudos com ocitocina (Feifel et al., 2012; Wooley et al., 2014), raloxifeno (Huerta-Ramos et al., 2014; Weickert et al., 2015; Kindler et al., 2015; Ji et al., 2016) e minociclina (Liu et al., 2014; Kelly et al., 2015).

- INSERIR TABELAS 3, 4, 5, 6 E 7 -

DISCUSSÃO

Nesta revisão sistemática sobre tratamentos adjuvantes para sintomas cognitivos na esquizofrenia, 21 estudos apresentaram melhora em algum domínio cognitivo nos instrumentos de avaliação. As medicações que apresentaram algum desfecho favorável foram: raloxifeno, minociclina, mirtazapina, donepezila, dimebon, modafinil, ziprasidona, sarcosina, davunetide, vareciclina, ocitocina, memantina, benzoato, ginseng e cerebrolisina. Desses, 15 estudos tinham como tratamento convencional antipsicóticos de primeira ou segunda geração, não discriminados; 3 estudos eram com usuários de clozapina em dose maior que 350 mg/dia, 4 estudos eram com usuários de risperidona (sendo um destes concorrente com olanzapina). Não houve diferenças expressivas na comparação dos antipsicóticos já empregados no tratamento dos pacientes com esquizofrenia. Apesar de vários estudos prévios, apontarem para neuroproteção de alguns antipsicóticos em detrimento de outros, como a clozapina.

Algumas características clínicas e demográficas nas amostras dos indivíduos portadores de esquizofrenia em alguns estudos foram relevantes nas avaliações dos desfechos positivos na cognição. Observou-se que foram quatorze estudos com pacientes com esquizofrenia com tempo de doença entre 5 e 20 anos, dois artigos com diagnóstico de esquizofrenia há menos de 5 anos, três não informaram e três com tempo maior que 20 anos. Amostras com indivíduos com tempo de doença muito longo têm com baixo prognóstico de melhora cognitiva intrínseca da idade e por prejuízos sedimentados pela doença. Mesmo considerando-se que a escolaridade dos participantes foi maior do que 7 anos em dezenove estudos e em dois artigos não informaram este dado.

As limitações mais apontadas pelos autores foram: o tamanho de amostra pequeno como citado por Muscatello et al. (2011), Nielsen et al. (2012), Muscatello et al. (2014), Kelly et al. (2016); e doses baixas diárias das medicações adjuvantes e curto período de aplicação das mesmas podem ter impedido resultados mais robustos.

Veerman et al. (2016) traz que apesar de replicarem estudo anterior de Lucena et al. (2009), apontaram como limites a curta duração do tratamento com memantina de 12 semanas (Puangthong & Hsiung, 2009 – AD 24 a 28 sem) e o desenho cruzado

resulta em efeitos de transição sobre várias medidas, incluindo memória verbal e todas subescalas da PANSS, apesar de 2 semanas de *wash-out*.

Necessário considerar também, que os escores de base (ou iniciais) das avaliações cognitivas eram muito baixos, ou seja, tratavam-se de indivíduos com níveis cognitivos bons, assim as avaliações de benefício das medicações pesquisadas poderiam ser relativas.

CONCLUSÃO

Nos últimos cinco anos, 46 estudos foram direcionados para investigação do uso adjuvante de fármacos para tratamento de sintomas cognitivos em portadores de esquizofrenia. Quase 50% destes identificaram algum incremento em domínios cognitivos.

Contudo, os estudos revisados não apresentaram dados suficientemente consistentes para se estabelecer um tratamento específico eficaz para déficits cognitivos, com alcance mais amplo na complexidade de sua dimensão psicopatológica, que tanto compromete os portadores de esquizofrenia.

As amostras de pacientes, em sua maioria, são de populações de indivíduos com esquizofrenia crônica, assim menos propensos a melhora cognitiva.

Estudos com amostras maiores podem melhorar a chance de identificar tratamentos com efeitos positivos sobre o prejuízo cognitivo na esquizofrenia.

Portanto, com esta revisão sistemática conclui-se que existem boas perspectivas para futuras investigações de tratamentos adjuvantes na dimensão cognitiva da esquizofrenia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BOBO, W.V. et al. The effect of adjunctive armodafinil on cognitive performance and psychopathology in antipsychotic-treated patients with schizophrenia/schizoaffective disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophrenia Research*. 2011, 130(1-3), 106-113.

BUCHANAN, R.W. et al. Rasagiline in the Treatment of the Persistent Negative Symptoms of Schizophrenia. *Schizophr Bulletin* 2015 Jul;41(6):685-94.

CAIN, C.K. et al. d-Cycloserine augmentation of cognitive remediation in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2014 Mar;153(1-3):177-83.

CHEN, E.Y. et al. HT1001, a proprietary North American ginseng extract, improves working memory in schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study. *Phytother Res.* 2012 Aug;26(8):1166-72.

DAVIS, M.C. et al. Oxytocin-Augmented Social Cognitive Skills Training in Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* 2014;39:2070-77.

DAWES, S.E. et al. Does antidepressant treatment improve cognition in older people with schizophrenia or schizoaffective disorder and comorbid subsyndromal depression? *Neuropsychobiology.* 2012;65(3):168-72.

ELKIS H, MELTZER HY. Refractory schizophrenia. *Rev Bras Psiquiatr.* 2007 Oct;29 Suppl 2:S41-7.

FAN, X. et al. No effect of adjunctive, repeated-dose intranasal insulin treatment on psychopathology and cognition in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* 2013 Apr;33(2):226-30.

FEIFEL, D. et al. Adjunctive intranasal oxytocin improves verbal memory in people with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2012 Aug;139(1-3):207-10.

HUERTA-RAMOS, E. et al. Effects of raloxifene on cognition in postmenopausal women with schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014 Feb;24(2):223-31.

JARSKOG, L.F. et al. Effects of davunetide on N-acetylaspartate and choline in dorsolateral prefrontal cortex in patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2013 Jun;38(7):1245-52.

Jl, E. et al. Adjunctive selective estrogen receptor modulator increases neural activity in the hippocampus and inferior frontal gyrus during emotional face recognition in schizophrenia. *Translational Psychiatry*. 2016 May;6(e795).

KANE, J.M. et al. Adjunctive armodafinil for negative symptoms in adults with schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res*. 2012 Mar;135(1-3):116-22.

KAPHZAN, H. et al. Entacapone augmentation of antipsychotic treatment in schizophrenic patients with negative symptoms; a double-blind placebo-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014 Feb;17(2):337-40.

KELLY, D.L. et al. Adjunctive Minocycline in Clozapine-Treated Schizophrenia Patients With Persistent Symptoms. *J Clin Psychopharmacol*. 2015 Aug;35(4):374-81.

KINDLER, J. et al. Selective Estrogen Receptor Modulation Increases Hippocampal Activity during Probabilistic Association Learning in Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2015, Sep;40(10):2388-97.

KULKARNI, J. et al. Estradiol for treatment-resistant schizophrenia: a large-scale randomized-controlled trial in women of child-bearing age. *Mol Psychiatry*. 2015 Jun;20(6):695-702.

LANE, H. Y. et al. Add-on treatment of benzoate for schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of D-amino acid oxidase inhibitor. *JAMA Psychiatry*. 2013 Dec;70(12):1267-75.

LIN, C.-Y. et al. Adjunctive sarcosine plus benzoate improved cognitive function in chronic schizophrenia patients with constant clinical symptoms: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *World J Biol Psych*. 2015; 1-12. Article in press.

LYSTAD JU. et al. The MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB): performance and functional correlates. *Psychiatry Res*. 2014 Dec 30;220(3):1094-101.

LIU, F. et al. Minocycline supplementation for treatment of negative symptoms in early-phase schizophrenia: a double blind, randomized, controlled trial. *Schizophr Res*. 2014 Mar;153(1-3):169-76.

LOHR, J.B. et al. Modafinil improves antipsychotic-induced parkinsonism but not excessive daytime sleepiness, psychiatric symptoms or cognition in schizophrenia and schizoaffective disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res*. 2013 Oct;150(1):289-96.

MARX, C.E. et al. Proof-of-concept randomized controlled trial of pregnenolone in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014 Sep;231(17):3647-62.

MICHALOPOULOU, P.G. et al. Modafinil combined with cognitive training: pharmacological augmentation of cognitive training in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015 Aug;25(8):1178-89.

MICO, U. et al. Duloxetine as adjunctive treatment to clozapine in patients with schizophrenia: a randomized, placebo-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol*. 2011 Nov;26(6):303-10.

MINZENBERG, M.J. et al. Modafinil effects on middle-frequency oscillatory power during rule selection in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2014 Dec;39(13):3018-26.

MINZENBERG, M.J. et al. Sustained Modafinil Treatment Effects on Control-Related Gamma Oscillatory Power in Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2016 Apr;41(5):1231-40.

MOROZOVA, M.A. et al. Double-blind placebo-controlled randomized efficacy and safety trial of add-on treatment of dimebon plus risperidone in schizophrenic patients during transition from acute psychotic episode to remission. *Psychiatr Danub*. 2012 Jun;24(2):159-66.

MUSCATELLO, M.R. et al. Augmentation of clozapine with ziprasidone in refractory schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol*. 2014 Feb;34(1):129-33.

MUSCATELLO, M.R. et al. Effect of aripiprazole augmentation of clozapine in schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res*. 2011 Apr;127(1-3):93-9.

MUSCATELLO, M.R. et al. Topiramate augmentation of clozapine in schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study. *J Psychopharmacol*. 2011 May;25(5):667-74.

NIELSEN, R.E. et al. Effects of sertindole on cognition in clozapine-treated schizophrenia patients. *Acta Psychiatr Scand*. 2012 Jul;126(1):31-9.

NUECHTERLEIN, K.H. et al. Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2004 Dec 15;72(1):29-39.

OWEN MJ et al. Schizophrenia. *Lancet*. 2016 Jul 2;388(10039):86-97.

SCHOEMAKER, J.H. et al. The selective glycine uptake inhibitor org 25935 as an adjunctive treatment to atypical antipsychotics in predominant persistent negative

symptoms of schizophrenia: results from the GIANT trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2014 Apr;34(2):190-8.

SCORIELS, L. et al. Effects of modafinil on cognitive functions in first episode psychosis. *Psychopharmacology (Berl)*. 2012 Mar;220(2):249-58.

SHIFU, X. et al. Therapeutic effects of cerebrolysin added to risperidone in patients with schizophrenia dominated by negative symptoms. *Aust N Z J Psychiatry*. 2012 Feb;46(2):153-60.

SHIM, J.C. et al. Adjunctive varenicline treatment with antipsychotic medications for cognitive impairments in people with schizophrenia: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology*. 2012 Feb;37(3):660-8.

STAUFFER, V.L. et al. Pomaglumetad methionil: no significant difference as an adjunctive treatment for patients with prominent negative symptoms of schizophrenia compared to placebo. *Schizophr Res*. 2013 Nov;150(2-3):434-41.

STENBERG, J.H. et al. Predictors and mediators of add-on mirtazapine-induced cognitive enhancement in schizophrenia--a path model investigation. *Neuropharmacology*. 2013 Jan;64:248-53.

TANDON R et al. Schizophrenia, "just the facts" 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophr Res*. 2009 May;110(1-3):1-23.

UMBRICHT, D. et al. A Randomized, Placebo-Controlled Study Investigating the Nicotinic alpha 7 Agonist, RG3487, for Cognitive Deficits in Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2014, Jun;39(7):1568-77.

VAN OS J, KAPUR S. Schizophrenia. *Lancet*. 2009 Aug 22;374(9690):635-45.

VAYISOĞLU, S. et al. Lamotrigine augmentation in patients with schizophrenia who show partial response to clozapine treatment. *Schizophr Res.* 2013 Jan;143(1):207-14.

VEERMAN, S.R.T. et al. Memantine augmentation in clozapine-refractory schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Psychological Med.* 2016, Jul;46(9):1909-21.

WANG, H.L. et al. The effect of artemether on psychotic symptoms and cognitive impairment in first-episode, antipsychotic drug-naïve persons with schizophrenia seropositive to *Toxoplasma gondii*. *J Psychiatr Res.* 2014 Jun;53:119-24.

WEICKERT, T.W. et al. Adjunctive raloxifene treatment improves attention and memory in men and women with schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2015 Jun;20(6):685-94.

WEISER, M. et al. A multicenter, add-on randomized controlled trial of low-dose d-serine for negative and cognitive symptoms of schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2012 Jun;73(6):e728-34.

WEISER, M. et al. A randomized controlled trial of allopurinol vs. placebo added on to antipsychotics in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Schizophr Research.* 2012, Jun;138(1):35-38.

WOOLLEY, J.D. et al. Oxytocin administration enhances controlled social cognition in patients with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology.* 2014 Sep;47:116-25. Erratum in: *Psychoneuroendocrinology.* 2015 Feb;52:13.

YASUI-FURUKORI, N. et al. Effect of adjunctive treatment with aripiprazole to atypical antipsychotics on cognitive function in schizophrenia patients. *J Psychopharmacol.* 2012 Jun;26(6):806-12.

ZHU, W. et al. Adjunctive treatment for cognitive impairment in patients with chronic schizophrenia: A double-blind, placebo-controlled study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2014;10:1317-1323.

Figura 1 – Fluxograma baseado no modelo Prisma.

Figura 2 – Instrumentos de avaliação cognitiva nos estudos de tratamentos adjuvantes à terapia antipsicótica regular em pacientes esquizofrênicos.

Tabela 1 – Características clínico-demográficas dos estudos de medicações adjuvantes à risperidona.

Estudo	n	Add-on	Dose média RSP (mg/d)	Média idade (anos)	Tempo doença (anos)	Escolaridade (anos)	Tempo Add-on (semana)
Morozova et al. (2012)	56	Dimebon	5,15	34,6	12,1	0	8
Shifu et al. (2012)	109	Cerebrolisina	3,56	47,19	17,09	10,59	4
Liu et al. (2014)	92	Minociclina	3,85	27,7	2,28	10,92	16
Yasui-Furukori et al. (2012)	36	Aripiprazol	5,9	33,9	7,1	1	12

Tabela 2 - Desfechos cognitivos dos estudos de medicações adjuvantes ao tratamento antipsicótico com risperidona.

Estudo	Add-on à RSP		Domínios cognitivos
Morozova et al. (2012)	Dimebon 20 mg/dia	↑	Memória de trabalho, atenção, planejamento e coordenação motora
Shifu et al. (2012)	Cerebrolisina 30 mL/dia	↑	Memória funcional global
Liu et al. (2014)	Minociclina 200 mg/dia	↑	Domínios atencionais
Yasui-Furukori et al. (2012)	Aripiprazol 6-30 mg/dia	↑	Velocidade motora
		↓	Fluência verbal e função executiva

Tabela 3 - Desfecho dos estudos de drogas adjuvantes ao tratamento de Antipsicóticos de Segunda Geração (ASG).

add-on	referência	n	tempo doença (a)	média de idade (a)	escolari- dade (a)	resultados	cognição
ARMODAFINIL 150-200-250mg/d	Kane et al. (2012)	285	18,6	43	não	—	
MODAFINIL 50-200mg/d	Lohr et al. (2013)	24	14,5	47,8	12	↑	memória de trabalho verbal e espacial, uso de estratégia reduziu a discriminação de erros na tarefa de testagem de impulsividade
INSULINA IN 40 UI	Fan et al. (2013)	45	não	49,2	12,9	—	
ORG 25935 (GLYCINE) 24-32mg/d	Schoemaker et al. (2014)	215	12,1	38,8	não	—	
POMAGLUMETADE METHIONIL 40mg/d	Stauffer et al. (2013)	167	17	43,7	não	—	
RG 3487 (AGONISTA α7 NICOTÍNICO) 5, 15, 50mg/d	Umbrecht et al. (2014)	194	13	40,5	não	—	
DONEPEZILA 5mg/d	Zhu et al. (2014)	61	5	24,3	11,6	↑	memória de trabalho, velocidade de processamento da informação, memória e aprendizado verbal e visual
SARCOSINE 2g/d SARCOSINE+BENZOATE 2g+1g/d	Lin et al. (2015)	63	14,7	38,2	11,7	↑	memória e aprendizado verbal e visual

Tabela 4 - Desfecho dos estudos de medicações adjuvantes ao tratamento com clozapina.

add-on	autor	n	média do tempo de doença (a)	tempo do estudo (sem)	média de idade (a)	média de escolaridade (a)	resultados	cognição
ZIPRASIDONA 80 mg/d	Muscattello et al. (2014)	40	12.2	16	36.5	não	↑	fluência semântica e resistência atencional para estímulo de interferência
ARIPRAZOL 10-15 mg/d	Muscattello et al. (2011)	40	não	24	31.9	não	↓	fluência semântica
SERTINDOLE 16 mg/d	Nielsen et al. (2012)	50	13	12	41.8	não	—	
LAMOTRIGINA 25-200 mg/d	Vayisoglu et al. (2013)	45	17.8	12	40.5	11.2	—	
MINOCICLINA 200 mg/d	Kelly et al. (2015)	52	24.4	10	42.9	12.1	↑	memória de trabalho
MEMANTINA 10-20 mg/d	Veerman et al. (2016)	52	22.8	26	42.3	12.2	↑	composição da memória
TOPIRAMATO 25-100-200 mg/d	Muscattello et al. (2011)	60	6	24	32.3	não	↓	leve piora na fluência fonêmica e perseveração de erros
DULOXETINA 60 mg/d	Mico et al. (2011)	40	6.8	16	35.9	não	—	

Tabela 5 - Desfecho dos estudos de medicações adjuvantes ao tratamento de Antipsicóticos de Primeira Geração (APG) e/ou Segunda Geração (ASG).

<i>add-on</i>	referência	n	média do tempo de doença (a)	tempo do estudo (sem)	média de idade (a)	média de escolaridade (a)	resultados	cognição
DAVUNEDINE 5-30mg/d	Jarskog et al. (2013)	63	não	12	41.7	não	↑	
RALOXIFENO 120mg/d	Ji et al. (2016)	20	12.9	13	36.5	13,4	↑	
RALOXIFENO 120mg/d	Kindler et al. (2015)	19	13.8	20	37.6	13,2	↑	
RALOXIFENO 60mg/d	Huerta-Ramos et al. (2014)	33	27.6	12	60.1	7	↑	
RALOXIFENO 120mg/d	Weickert et al. (2015)	98	12.2	13		12,9	↑	
VARECICLINA 0,5-1-2mg/d	Shim et al. (2012)	120	12	8	39.9	12	↑	
HT100 (GINSENG)	Chen EY & Hui CL (2012)	64	18	4	43	9,9	↑	

Tabela 6 - Desfecho dos estudos de medicações adjuvantes ao tratamento de Antipsicóticos de Primeira Geração (APG) e/ou Segunda Geração (ASG).

<i>add-on</i>	referência	n	média do tempo de doença (a)	tempo do estudo (sem)	média de idade (a)	média de escolaridade (a)	resultados	cognição
OCITOCINA INTRANASAL 40UI	Feifel et al. (2012)	15	25,8	3	48	12,7	↑	
OCITOCINA IN 40UI	Woolley et al. (2014)	29	não		44,2	13,7	—	
OCITOCINA IN 40UI + SCST	Davis et al. (2014)	27	não	6	42.8	12	↑	
MODAFINIL 200mg/d	Minzenberg et al. (2016)	27		4	24,3	13	↑	
MODAFINIL 200mg/d	Scoriels et al. (2012)	40	<5	2h antes	25		—	
MODAFINIL 200mg/d +TC 10sem	Michalopoulos et al. (2015)	49	12,1	10	37,2	12,3	—	
CITALOPRAM 20mg/d	Dawes et al. (2012)	94	não	12	53	11,8	—	
PREGNENOLONA 100-300-500mg/d	Marx et al. (2014)	120	não	8	38	50%n	—	
BENZOATO 1g/d	Lane et al. (2013)	63	6	6	38,4	11,7	↑	

Tabela 7 – Desfechos das avaliações cognitivas de todos estudos com medicações adjuvantes ao tratamento antipsicóticos regular em pacientes com esquizofrenia, de acordo com a presente revisão.

droga	referência	tipo paciente	dose (mg/dia)	avaliação cognitiva	resultado
alopurinol	Weiser M et al, 2012	F20 estável	300	BACS	(-)
	Yasui-Furukori N et al, 2012	F20 estável	6-30	BACS	↓
aripiprazol	Muscatello MR et al, 2011	F20 refratária	10-15	WCST VFT (BVST) STROOP	(-)
	Kane JM et al, 2012	F20 estável	150-200-250	CNSVS-NCTB	(-)
armodafinil	Bobo WV et al, 2011	F20 crônica	150-200-250	CPT II SWM DS-FT DS-BTI WCST	(-)
artemether	Wang HL et al, 2014	PEP	80	BACS	(-)
benzoato	Lane HY et al, 2013	F20 crônica	1000	MATRICES-MCCB WAIS-III FSIQ	↑
cerebrolisina	Shifu X et al, 2012	F20 estável	30 ml	WMS WAIS III	↑
citalopram	Dawes SE et al, 2012	F20 crônica	20	MMSE TMT DS-DT	(-)
davunetide	Jarskog LF et al, 2013	F20 estável	5-30	MATRICES-MCCB	↑
d-cicloserina	Cain CK et al, 2014	F20 crônica	50	WTAR MATRICES WMS-III SST	(-)
dimebon (bloqueador 5HT6)	Morozova MA et al, 2012	F20 estável	-	WAIS WMS BVRT CAT WCST TOLDX	↑

droga	referência	tipo paciente	dose (mg/dia)	avaliação cognitiva	resultado
donepezila	Zhu W et al, 2014	F20 crônica	5	TMT WMS III SST CPT STROOP WCST/ HVLT-R	↑
d-serina	Weiser M et al, 2012	F20 estável	2000	MATRICES WMS III RAVLT BVMT-R CPT	(-)
duloxetina	Mico U et al, 2011	F20 refratária	60	WCST BVST STROOP	(-)
entacapone	Kaphzan H et al, 2014	F20 estável	600	TESS RBANS	(-)
estradiol	Kulkarni J et al, 2015	F20/F25 refratário	0,1-0,2	RBANS	(-)
HT100 (ginseng)	Chen EY & Hui CL, 2012	F20 estável	-	WAIS III	↑
insulina	Fan X et al, 2013	F20 estável	40 UI	HVTL CPT WAIS III	(-)
lamotrigina	Vayisoglu S et al, 2013	F20 superrefratária	25-200	RAVTL DS-FT DS-BT CWAT-CFT TMT WCST ACT	(-)

droga	referência	tipo paciente	dose (mg/dia)	avaliação cognitiva	resultado
memantina	Veerman SRT et al, 2016	F20 refratária	10-20	CANTAB MATRICS-MCCB	↑
minociclina	Kelly DL et al, 2015	F20/F25 refratário	200	MATRICS-MCCB	↑
	Liu F et al, 2014	F20 estável	200	CPT-IP	↑
mirtazapina	Stenberg JH et al, 2013	F20 crônica	30	BLOCK DESIGN	↑
modafinil	Minzenberg MJ, 2016	F20 estável	200	Tarefa cognitiva E-prime (software)	↑
	Michalopoulou PG et al, 2015	F20 crônica	200	MATRICS WTAR UPSA	-
modafinil	Minzenberg MJ et al, 2014	F20 estável	200	Tarefa cognitiva E-prime (software)	-
	Lohr JB et al, 2013	F20 estável	50-200	MATRICS-MCCB WAIS-III FSIQ WCST HVTL FAS MMSE SCWT TMT-A E -B	-
				CANTAB SWM SST DS-BT	
	Scoriels L et al, 2012	PEP	200		↑

droga	referência	tipo paciente	dose (mg/dia)	avaliação cognitiva	resultado
ocitocina	Davis M et al, 2014	F20 estável	40 UI	MATRICS-MCCB	(-)
	Woolley JD et al, 2014	F20 crônica	40 UI	TASIT RMET	↑
	Feifel D et al, 2012	F20 crônica	40 UI	CVTL LNS	↑
raloxifeno	Ji E et al, 2016	F20/F25 crônico	120	FERT FMRI- BOLD	↑
	Kindler J et al, 2015	F20/F25 crônico	120	PALWP FMRI- BOLD	↑
	Weickert TW et al, 2015	F20 crônica	120	WMSR-LMI WMSR-LMII TMT-A	↑
	Huerta-Ramos E et al, 2014	F20 pós- menopausa	60	TMT-A TAVEC FAS	↑
org 25935 (inibidor seletivo da recaptção de glicina)	Schoemaker JH et al, 2014	F20 crônica	24-32	CNSVS-NCTB	(-)
pomaglumedad methionil	Stauffer VL et al, 2013	F20 crônica	40	MATRICS MCCB UPSA	(-)
pregnenolona	Marx CE et al, 2014	F20 estável	100-300-500	MATRICS-MCCB BACS	(-)

droga	referência	tipo paciente	dose (mg/dia)	avaliação cognitiva	resultado
rg 3487 (agonista nicotínico alfa 7)	Umbricht D et al, 2014	F20 crônica	5-15-50	MATRICS-MCCB	(-)
sarcosina sarcosina+benzoato	Lin C-Y et al, 2015	F20 crônica	2000 (+1000)	MATRICS-MCCB WAIS-III FSIQ	↑
sertindole	Nielsen RE et al, 2012	F20 estável	16	EUROCOG BATTERY	(-)
topiramato	Muscatello MR et al, 2011	F20 refratária	25-100-200	WCST BVST SCWT	(-)
vareciclina	Shim JC et al, 2012	F20 estável	0,5-1-2	SCWT CPT DSST VST WCST	↑
ziprasidona	Muscatello MR et al, 2014	F20 crônica	80	WCST STROOP	↑

**Clinical validity and intrarater and test-retest reliability of
the Structured Clinical Interview for DSM-5 Disorders-
Clinician Version (SCID-5-CV)**

Journal:	<i>BJPsych</i>
Manuscript ID	Draft
Manuscript Type:	Paper
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	<p>Osorio, Flavia; University of Sao Paulo, Neurosciences and Behavior Loureiro, Sonia; University of Sao Paulo, Neurosciences and Behaviour Hallak, Jaime; University of Sao Paulo, Neurosciences and Behavior Machado-de-Souza, João Paulo; University of Sao Paulo, Neurosciences and Behavior Ushirohira, Juliana; University of Sao Paulo, Neurosciences and Behavior Baes, Cristiane; Clinical Hospital of Ribeirão Preto, Psychiatry Apolinário, Thiago; Clinical Hospital of Ribeirão Preto, Psychiatry Donadon, Mariana; University of Sao Paulo, Neurosciences and Behavior Moreno, André; University of Sao Paulo, Neurosciences and Behavior Bolsoni, Livia; University of Sao Paulo, Neurosciences and Behavior Guimarães, Thiago; University of Sao Paulo, Neurosciences and Behavior Fracon, Victor; Clinical Hospital of Ribeirão Preto, Psychiatry Casagrande, Ana Paula; University of Sao Paulo, Neurosciences and Behavior Pizeta, Fernanda; University of Sao Paulo, Neurosciences and Behavior Mascarenhas, Roberto; University of Sao Paulo, Neurosciences and Behavior Sanches, Rafael; Clinical Hospital of Ribeirão Preto, Psychiatry Santos, Rafael; University of Sao Paulo, Neurosciences and Behavior Martin-Santos, Rocio; Universidad of Barcelona, Psychiatry Crippa, José; University of Sao Paulo, Neurosciences and Behavior</p>
Keywords:	SCID-5-CV, reliability, test-retest, clinical validity, joint interview

SCHOLARONE™
Manuscripts

Title: Clinical validity and intrarater and test-retest reliability of the Structured Clinical Interview for DSM-5 Disorders-Clinician Version (SCID-5-CV)

ABSTRACT

Background: The Structured Clinical Interview for the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders is one of the most used diagnostic instruments in clinical research worldwide. The current version of the instrument (SCID-5-CV) has not yet been assessed in respect to its psychometric qualities. **Aim:** To assess the clinical validity and different reliability indicators (interrater test-retest, joint interview, face-to-face vs. telephone application) of the SCID-5-CV in a large sample of non-prototypical and psychiatric patients based on interviews conducted by raters with different levels of clinical experience. **Methods:** The SCID-5-CV was administered face to face and by telephone by psychiatrists/psychologists (N=12) who took turns as raters and observers. Clinical diagnoses were established according to DSM-5 criteria and the LEAD procedure. We calculated the percentage of agreement, diagnostic sensitivity and specificity, and the level of agreement (Kappa) for diagnostic categories and specific diagnoses. **Results:** The percentage of positive agreement between the interview and clinical diagnoses ranged between 73-97% and the diagnostic sensitivity/specificity were >0.70. In the joint interview, the levels of positive agreement were high (>75%) and Kappa levels were >0.70 for most diagnoses. The values were less expressive, but still adequate, for interrater test-retest interviews. **Conclusions:** The SCID-5-CV presented excellent reliability and high specificity as assessed with different methods. The clinical validity of the instrument was also confirmed, which supports its use in daily clinical practice. We highlight the adequacy of the instrument to be used via telephone and the need for careful use by professionals with little experience in psychiatric clinical practice.

Key-words: SCID-5-CV, reliability, clinical validity, test-retest, joint interview

INTRODUCTION

In order to enhance the reliability of psychiatric diagnosis, the American Psychiatric Association (APA) released in 1990 the Structured Clinical Interview for DSM-III-R¹ Disorders, which accompanied the evolution of the DSM through several revisions and expansions². Since then, the use of the interview has spread widely and it became the main instrument to select and describe research samples all over the world^{3,4}. The latest version of the instrument is called SCID-5 and has five different versions, the main of which is the SCID-5-Clinician Version, a shorter and reformatted version of the SCID-5-Research Version that covers the most common diagnoses seen in clinical settings⁵.

A number of psychometric studies have attested the adequacy of previous versions of the SCID in terms of reliability⁶⁻¹⁰ and validity^{11,12}. However, these studies have critical points that deserve attention, including the use of a single strategy/method to assess reliability (test-retest or joint interview); the paucity of comparisons between clinical diagnoses made with the SCID, other diagnostic instruments and/or clinical diagnoses based on DSM criteria; the enrollment of small samples and prototypical patients; and the involvement of raters highly trained in the use of the SCID. To our knowledge, no studies to date have assessed the psychometric properties of the SCID-5². Therefore, our aim was to assess the clinical validity and different reliability indicators (interrater test-retest, joint interview, face-to-face vs. telephone interview) of the SCID-5-CV in a large sample of non-prototypical psychiatric patients based on assessments by raters with different levels of clinical experience and familiarity with the SCID.

METHODS

Study design: this was an observational study with psychometric characteristics. Four different investigations were made to assess the validity and reliability of the SCID-5-CV: (a) clinical validity (clinical diagnosis of DSM-5 vs. SCID diagnoses); (b) joint interview (intrarater reliability); (c) short-interval interrater test-retest reliability; and (d) face-to-face vs. telephone interview.

Instrument: we used a Brazilian version of the SCID-5-CV⁵. The transcultural adaptation of the instrument was carried out by members of our research group (FLO, JASC, JPMS) in accordance with methodological criteria proposed in the literature¹³ and the guidelines of the APA.

Participants: the study involved a convenience sample of 180 participants (124 psychiatric patients followed up at a high-complexity general university hospital and at outpatient psychiatric services of medium and low complexity; 29 psychiatric inpatients, and 7 psychiatric consultation liaison inpatients from the same university hospital, in addition to 20 subjects with no history of psychiatric and/or psychological treatment).

Clinical diagnosis: the criteria of the DSM-5 and the LEAD procedure were used as the gold standard for clinical diagnoses (longitudinal evaluation performed by an expert using all data available)¹⁴, in line with previous studies on the validity of the SCID¹². Diagnoses were established by the professionals in charge of the clinical follow up of participants and were registered in their medical records.

Raters: twelve raters took part in the study, including 7 psychiatrists and 5 clinical psychologists with a mean time of 10 years of graduation ($SD=4.3$; range: 5-21) and 5.17 years of clinical experience ($SD=4.4$; range: 1-18), whether in private practice only (30%) or in private practice combined with experience in psychiatric institutions of education, research, and care (70%). All raters had specialization and/or residency courses in the area of psychiatry/mental health and previous research experience. Raters classified their prior experience in terms of clinical expertise and knowledge about psychopathology using a self-report scale with items ranging from 0 (no experience) to 10 (vast experience), reaching means of 7.6 ($SD=0.9$) and 7.9 ($SD=1.0$), respectively. In respect to the SCID, 70% of the raters had used the instrument before, although with different levels of experience (much experience: 34%, moderate experience: 42%, and little/no experience: 24%).

All raters completed a training period of around 20 hours supervised by the first author (FLO) that involved the reading and discussion of critical points/doubts in the SCID-5 user's guide¹⁵, live observation of the interview, role playing exercises, and rating/discussion of five video-recorded interviews conducted by an experienced interviewer (FLO).

Ethical aspects: all procedures that are part of this work complied with the ethical standards of the relevant national and institutional committees on human experimentation and with the Declaration of Helsinki of 1975 and its revisions. All procedures involving human subjects were approved by the ethics committee of the Ribeirão Preto Medical School University Hospital (process number: HCRP 17241/2015) and written informed consent was obtained from all participants.

Procedures: First, the main researcher (FLO) selected eligible participants by convenience through the analysis of medical records focused on current and past psychiatric diagnoses (primary and secondary). We tried to cover all the diagnoses assessed by the SCID-5-CV as equitably as possible.

Participants were then invited to take part in the study and completed at least one of the interview sessions described below, carried out randomly by the different raters, who were always blind in respect to the participants' diagnoses. The raters took turns in the different roles and pair formations.

(a) *Joint interview:* all participants were assessed face-to-face by one of the raters, called Rater 1 (RT1), who also scored the instrument and established the diagnoses based on the standard procedures for the SCID-5-CV. This interview was observed by another rater called Observer 1 (OB1), who scored the interview simultaneously without access to the scores of RT1. After the end of the interview, OB1 could resume or deepen specific questions and/or modules not assessed by RT1 if he or she found it necessary and when there was disagreement between raters. Once RT1 finished his or her interview, the diagnosis established could not be changed. This procedure was used to assess interrater reliability (RT1 vs. OB1).

(b) *Short-interval test-retest interrater interview:* around 70% of the sample (n=139) was randomly selected to take part in this interview, which occurred between 10 and 30 days after the previous one. This interview was conducted by a second rater (RT2) who was blind in respect to the patients' original diagnoses and to the diagnoses made by RT1 and OB1. The interview was made either face-to-face (n=53) or by telephone (n=86) after participants were randomly selected by the main investigator. RT2 conducted the interview according to the standard procedure and established a diagnosis at the end. This procedure was used to assess the interrater test-retest reliability (RT1 vs. RT2) and the face-to-face vs. telephone reliability of the SCID-5-CV (RT1 vs. RT2 face-to-face interviews and RT1 vs. RT2 telephone interviews).

To assess item B22 (related to catatonic behavior) during the telephone interview, raters were instructed to directly ask the participants about the occurrence of the symptoms assessed according to the definitions presented in the second column of the SCID-5-CV. To assess the reliability between the clinical DSM-5 vs. SCID diagnoses, the diagnoses established by RT1 were compared to the clinical diagnoses of each participant (primary and/or secondary).

The interviews were performed in a laboratory environment and had an average duration of 60-90 minutes. Each rater completed around 15 interviews as RT1, 15 as OB1, and 11 as RT2.

Data analysis: data were analyzed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS). The socio-demographic characteristics of the sample were analyzed in terms of simple frequency, means, standard deviation, and percentage. Each of the specific diagnostic categories assessed by the SCID-5-CV was classified as 0 (absent) or 1 (present).

We calculated the percentage of positive agreement (total number of participants whose diagnosis of interest was considered present by both raters/observers divided by the total number of participants with the diagnosis of interest considered present by RT1) and negative agreement (total number of participants whose diagnosis of interest was considered absent by both raters/observers divided by the total number of participants with the diagnosis of interest considered absent by RT1). The Kappa coefficient was used to estimate the rates of reliability/agreement and was calculated for major diagnostic categories (e.g., mood disorders) and specific diagnoses (e.g. recurrent major depressive disorder) using the diagnosis established by RT1 as a reference. Considering that the Kappa coefficient may be unstable when disorders have low base rates, it was used only when a minimum of five subjects per category was reached, according to procedures adopted elsewhere¹⁰.

Results

The study sample consisted of 180 participants, 54.4% (n=98) of which were female. The mean age of the sample was 38.3 years (SD=14.3; range: 16-84 years) and mean education was of 13.7 years (SD=4.8; range: 0-23 years). Around half (52.8%) of the participants were professionally active. Table 1 presents the clinical diagnoses of the sample (non-exclusive categories) according to data extracted from medical reports.

- Insert Table 1 -

Clinical validity

Taking the diagnosis made by RT1 in the face-to-face interview as a reference, the percentage of positive agreement with the clinical diagnosis ranged from 73% (any anxiety disorder) to 97% (any psychotic disorder) for the major diagnostic categories.

For specific diagnoses, the lowest percentage of positive agreement was found for agoraphobia (25%) and the highest (100%) was found for affective bipolar II, schizoaffective, delusional, and adjustment disorders. For two thirds of the specific diagnoses, the percentage of positive agreement was above 68% (median = 79.5%). The percentage of negative agreement was quite higher, both for the diagnostic categories and specific diagnoses, with the lowest value of 96% (any anxiety disorder and recurrent major depressive disorder).

The sensitivity and specificity for each diagnosis were also calculated. Except for persistent depressive disorders and schizophreniform disorder, sensitivity values remained above 0.70. No specificity value was below 0.80. In respect to Kappa coefficients, excellent values (>0.75) were found for all diagnoses except for persistent depressive disorder, past major depressive disorder, schizophreniform disorder, and agoraphobia, the values of which were unsatisfactory (0.45-0.75).

- Insert Table 2 -

Reliability

In the joint interview, the levels of positive agreement were high ($>75\%$) for all diagnoses except schizophreniform disorder (50%). The rates of negative agreement were above 98% and Kappa coefficient values were excellent, that is, above 0.75 (with the exception of persistent depressive disorder, for which Kappa was 0.70).

- Insert Table 3 -

In respect to the interrater reliability of the test-retest interview, values were less expressive, but still adequate. The rates of negative agreement were excellent ($>92\%$), regardless of diagnosis. The rates of positive agreement were lower for some mood disorders (persistent depressive disorder, current and past major depressive disorder) and for the specific diagnoses of different anxiety disorders (panic, social anxiety, and generalized anxiety disorder). In respect to the Kappa coefficients for diagnostic categories, the values found were either excellent (any bipolar disorder, major depressive disorder, mood disorder, and psychotic disorder) or satisfactory (any anxiety disorder: >0.70 ; any alcohol or non-alcohol substance use disorder: 0.64).

For specific diagnoses, excellent Kappa values were found for schizophrenia and bipolar affective disorder I and II, recurrent major depressive disorder, non-alcohol substance use disorder, obsessive-compulsive disorder, posttraumatic stress disorder, and attention-deficit/hyperactivity disorder. Satisfactory levels were found for persistent depressive disorder, current and past major disorder, alcohol use disorder, panic disorder, social anxiety disorder, and generalized anxiety disorder, regardless of the form of application of the interview (face-to-face or telephone). It is important to mention that Kappa values tended to be lower in the phone interviews, although remaining within the same category of classification (except for persistent depressive disorder, the coefficient for which was higher in the phone interview). Kappa values were unsatisfactory (0.22-0.37) only for agoraphobia, regardless of the form of application of the interview.

DISCUSSION

This was the first investigation about the psychometric qualities of the SCID-5-CV and included different methodologies to assess reliability and the clinical validity of the instrument in a sample of non-prototypical patients, besides involving raters with different training backgrounds and levels of clinical experience in psychiatry. The findings were very adequate in respect to the different psychometric properties of the interview, both for major diagnostic categories and for specific diagnoses.

The clinical accuracy of diagnostic instruments remains questionable, especially because it is rarely investigated, which is in part associated with the difficulty to establish a gold standard for comparison, a place that cannot be naturally fulfilled by clinical diagnosis¹¹. One example of previous studies in this field is the investigation by Steiner et al.¹¹, in which the agreement rate between the SCID-I/P for DSM-III-R disorders and the experienced clinical diagnosis was unsatisfactory for almost all diagnoses ($Kappa < 0.55$). According to the authors, this finding could be attributable to limitations of the instrument itself (such as the diagnostic algorithm and the restricted access to relevant information by the clinician), to diagnostic biases (connected with cultural issues of specific treatment units), and also to the training, expertise, and skill of the clinician in eliciting, understanding, and rating clinical material.

Studies with the SCID-I/P for DSM-IV disorders that had a better control over variables associated with clinical diagnosis, such as the use of a “diagnostic checklist based on DSM-IV criteria”⁷ or the LEAD procedure^{12,18}, found better Kappa,

sensitivity, and specificity values. This improvement in the levels of reliability of the interview could also be the result of a better operationalization and reliability of diagnostic criteria in the fourth version of the DSM⁶.

In our study, clinical diagnoses were based on the LEAD procedure¹⁴, used as a gold standard of validity, and were made with patients with different levels of symptoms and severity, coming from different treatment units. We took care not to assign patients to raters coming from the same treatment unit, as this tends to favor reliability in a misleading way⁶.

In general terms, Kappa coefficients were excellent, a pattern that has seldom been met by studies on the SCID-I/P for the DSM-IV, especially in regard to specific diagnoses. For instance, the studies by Sharifi et al.⁷ and Torrens et al.¹² reported no Kappa values above 0.70, with most falling around 0.50. It should be noted that Torrens et al.¹² compared the performance of the SCID-I/P-DSM-IV with the Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders (PRISM), concluding for the superiority of the latter in the assessment of comorbid conditions in patients with substance abuse disorders in the Spanish context. However, if we compare our results with the SCID-5-CV to those obtained with the PRISM in that study, this conclusion would not be maintained, since Kappa values were equal or higher even in relation to that other instrument.

The diagnostic sensitivity and specificity rates of the SCID-5-CV were also above 0.70 and 0.80, respectively, which is in line with previous findings by Sharifi et al.⁷ in respect to the SCID-I/P-DSM-IV. As in the case of those authors, our results support the potential of the instrument to minimize rates of false positive and false negative diagnoses.

In respect to reliability, previous studies have described the influence of methodological issues in the assessment of this psychometric quality, with distinct variance patterns (for example, rater variance in the joint interview and information variance in a test-retest method). According to Flemmbaum and Zimmermann¹⁹ and Grove²⁰, no methodology is superior to another *a priori* and the combined use of different methodologies is desirable to determine which types of changes in assessment procedures are more efficient to reduce measure errors. However, this was not the reality in most of the previous investigations about the SCID, which prioritized the use of the joint interview, usually through the assessment of video-recorded interviews,

which tends to generate higher reliability values due to the absence of observation biases¹⁰.

In our study, the recommendation of using combined methods was followed and the reliability values found through the different methodologies were adequate for most diagnoses. Indicators found in the joint interview were always better than those found with the test-retest method, in line with the findings of Zanarini et al.²¹ and Sharifi et al.⁷, which does not disqualify the adequacy of the latter method, regarded by many as closer to the clinical setting². Compared with existing studies on previous versions of the SCID, the reliability values found here are perfectly compatible, when not higher, which stresses the adequacy of this psychometric property of the instrument in its new version.

As another differential of this study, we performed a reliability analysis between face-to-face and telephone interviews, given the practicality and lower costs and time associated with the latter form of administration, especially for the selection of participants for epidemiological studies. The results were quite satisfactory since agreement indicators were within acceptable levels, although somewhat inferior to those associated with the face-to-face interview. These findings contrast with those of Cacciola et al.²², but are in line with a previous study of our group that dealt specifically with the diagnosis of social anxiety²³ and supported the use of the SCID for this research purpose and for clinical screening.

In respect to diagnostic categories, we found higher agreement levels for major categories relative to specific diagnoses, as expected, indicating that raters tend to agree about whether a subject presents or not the more general features of a given disorder, but disagree either in respect to the precise number of diagnostic criteria fulfilled or to the form of symptom presentation. As mentioned earlier, the agreement values for major categories were excellent or very close to this classification (Kappa: 0.64-1.00).

In what concerns specific diagnostic categories, the Kappa values found here for bipolar and major depressive disorders were higher than those reported in a number of previous studies^{3,6,7,9,10,21,22,24}. In our study, however, when the time factor (current, past or recurrent) was assessed separately, we found a lower reliability for past major depressive disorder when the test-retest method was used, which suggests the possibility of increased information bias as the assessment of this condition demands more from memory, which may be inconsistent, mainly because of the time elapsed since the

occurrence of symptoms and in less severe cases. Also, long-term cognitive alterations seem to occur in depressive disorders²⁵, which may also contribute to this type of bias.

For persistent depressive disorder, the Kappa coefficient obtained in the test-retest (0.46) were intermediate among those described in the literature. The specific analysis of this diagnostic category showed that 80% of disagreements occurred when raters had different backgrounds (psychiatrists vs. psychologists), with no over- or underestimation in any given group, but only inconsistencies.

As for psychotic disorders, despite the effort to include an expressive number of cases with the different clinical conditions within this spectrum, we were unable to make separate assessments of the diagnoses of schizophreniform, brief psychotic, and substance-induced psychotic disorders. It was also impossible to make separate test-retest reliability analyses for schizoaffective and delusional disorders, which can be pointed as a limitation of this study. In general, however, the reliability indicators of the diagnoses assessed were excellent, consonant with previous evidence^{3,6,7,9}. It should be noted that the telephone interview had highly satisfactory indicators (Kappa = 0.94), regardless of the fact that the interview contains items that require observation (for instance, catatonic behavior and reduced emotional expression). The strategy of questioning patients about the presence of these features proved appropriate and can be used in future investigations.

In respect to non-alcohol substance abuse disorders, the reliability values found with the different methods were adequate and consonant with those found for previous versions of the SCID^{3,6,7,9,10,24,26}, which was not true for alcohol use disorders in what concerns the reliability of the face-to-face and telephone interviews (Kappa = 0.47). For this diagnostic category, discrepancies were again found in connection with the raters' backgrounds, with psychologists tending to overestimate diagnoses in this category in the telephone interview.

The values found for anxiety disorders were relatively close to those described in the literature, with a slight advantage for the indicators related to generalized anxiety and social anxiety disorder in face-to-face interviews. In the telephone interviews, these indicators suffered a small reduction. Previous data for comparison exist only in the context of social anxiety: the Kappa coefficient found in the study by Cacioli with the SCID-I/P-DSM-IV was inadequate (0.29), whereas in another study of our group with the same version of the interview the value found was in the excellent range (0.84)²³. The intermediate indicator found in the present study may be explained, in relation to

that reported by Crippa et al.²³, by the number of subjects with this diagnosis in the sample assessed here, and also by the fact that this was not a specific study to assess the reliability of a single diagnostic category, which seems to have a positive influence on such indicators.

In regard to agoraphobia, agreement levels were excellent in the joint interview, overcoming the previous disappointing findings in the test-retest assessment. The low test-retest reliability for this diagnosis has been described previously in a study with the SCID-I/P-IV⁹ and may be justified by the low prevalence of this condition and its low validity as a diagnostic category. In this study, however, poor clinical experience and rater background also seem to have favored discrepancies, since 71% of disagreement occurred between psychologists and psychiatrists, with the former underestimating agoraphobia diagnoses.

Finally, excellent indicators were found for the diagnoses of obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder ($Kappa > 0.83$), regardless of the methodology used. For attention-deficit/hyperactivity disorder, which was not assessed in previous versions of the SCID, the indicators were quite appropriate (> 0.83). Unfortunately, indicators of reliability for adjustment disorder could not be assessed because of the presence of a single case in the sample.

The analyses concerning specific diagnostic categories show the influence of the training background and clinical experience of raters on the use of the SCID, which may lead to the underestimation of diagnoses, especially those that are less common such as persistent depressive disorder and agoraphobia, in addition to the overestimation of other diagnoses such as alcohol abuse, for example, possibly because of the difficulty in weighing the relevance of symptoms reported in terms of their intensity and impact.

Despite the positive aspects of this study, such as the sample size and diversity, the inclusion of raters with different backgrounds and experience levels, and the use of different psychometric methodologies, some limitations should be mentioned. Notwithstanding our efforts, we were unable to include enough patients for the specific assessment of some less prevalent diagnostic categories. Primary care patients have not been included in the sample, which may have an impact on the reliability and validity indicators found due to the lower symptom severity in these cases, which hinders the generalization of our findings to population studies. The number of patients followed up by psychiatric consultation liaison services was also small, and research with this

particular group should be encouraged, especially because of the difficulties inherent to the assessment of primary and secondary psychiatric symptoms.

We conclude that the excellent reliability and high specificity of the clinical version of the SCID-5 have been confirmed through different methodologies, supporting the status of the instrument as the main choice for diagnostic assessment in psychiatry, especially in the context of clinical research as this version can also be used for this purpose. The clinical validity of the latest version of the SCID has also been demonstrated, which may stimulate its use in clinical settings. Two findings of this study deserve to be highlighted: (i) the adequacy of the instrument for telephone use, which may have an important positive impact in the selection of participants for clinical and epidemiological studies in distant or remote areas; and (ii) the need for caution in the use of the instrument by professionals with little experience in clinical psychiatry, which seems to be fundamental in the judgment of psychopathology. For these professionals, extensive training in the use of the SCID and even the expertise accumulated in its use do not seem sufficient for the establishment of correct diagnoses. Future investigations involving different samples and including less frequent diagnoses are necessary and opportune.

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank the São Paulo Research Foundation (*FAPESP*) for the funding provided for the study (process no. 17/18000-8).

REFERENCES

1. Spitzer RL, Williams JB, Gibbon M, First MB. The Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID). I: History, rationale, and description. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 624-629.
2. Segal DL, Hersen M, Van Hasselt, VB. Reliability of the Structured Clinical Interview for DSM-III—R: An evaluative review. *Compr Psychiatry* 1994; 35(4): 316-327.
3. Williams JB, Gibbon M, First MB, Spitzer RL, Davies M, Borus J, Howes MJ, Kane J, Pope HG Jr, Rounsaville B, Wittchen H.-U. The Structured Clinical Interview for DSM-III—R (SCID): II. Multisite test-retest reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49(8): 630-636.
4. Weertman A, Arntz A, Dreessen L, van Velzen, C, Vertommen, S. Short-interval test-retest interrater reliability of the Dutch version of the Structured Clinical Interview for DSM-IV personality disorders (SCID-II). *J Pers Disord* 2003;17(6): 562-567.
5. First MB, Williams JBW, Karg RS, Spitzer RL. Structured Clinical Interview for DSM-5 Disorders, Clinician Version (SCID-5-CV). Porto Alegre: Artmed, 2017.
6. Skre I, Onstad S, Torgersen S, Kringlen E. High interrater reliability for the Structured Clinical Interview for DSM-III—R Axis I (SCID-I). *Acta Psychiatr Scand* 1991; 84(2): 167-173.
7. Sharifi V, Assadi SM, Mohammadi MR, Amini H, Kaviani H, Semnani Y, Shabani A, Shahrivar Z, Davari-Ashtiani, R, Shooshtari MH, Seddigh A, Jalali M. A persian translation of the structured clinical interview for diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition: Psychometric properties, *Compr Psychiatry* 2009; 50(1): 86-91.
8. Del-Ben CM, Rodrigues CRC, Zuardi AW. Reliability of the Portuguese version of the structured clinical interview for DSM-III-R (SCID) in a Brazilian sample of psychiatric outpatients. *Braz J Med Biol Res* 1996; 29: 1675-1682.
9. Del-Ben CM, Vilela JAA, Crippa JAS, Hallak JEC, Labate CM, Zuardi AW. Reliability of the Structured Clinical Interview for DSM-IV - Clinical Version translated into Portuguese. *Braz J Psychiatry* 2001; 23(3): 156-159.
10. Zanarini MC, Skodol AE, Bender D, Dolan R, Sanislow C, Schaefer E, Morey LC, Grilo CM, Shea MT, McGlashan TH, Gunderson JG. The Collaborative

Longitudinal Personality Disorders Study: reliability of axis I and II diagnoses. *J Pers Disord.* 2000; 14(4):291-299.

11. Steiner JL, Tebes JK, Sledge WH, Walker ML. A comparison of the structured clinical interview for DSM-III-R and clinical diagnoses. - *J Nerv Ment Dis* 1995; 183(6):365-369.

12. Torrens M, Serrano D, Astals M, Perez-Dominguez G, Martin-Santos R. Diagnosing comorbid psychiatric disorders in substance abusers: validity of the Spanish versions of the Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders and the Structured Clinical Interview for DSM-IV. *Am J Psychiatry* 2004; 161(7): 1231–1237.

13. Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz MB. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *J Spine* 2000; 25: 3186-191.

14. Spitzer RL. Psychiatric diagnosis: are clinicians still necessary? *Compr Psychiatry* 1983; 24: 399–411.

15. First MB, Williams JBW, Karg RS, Spitzer RL. User's Guide for the Structured Clinical Interview for DSM-5 Disorders, Clinician Version (SCID-5-CV). Arlington, VA, *Am J Psychiatry*, 2016

16. Fleiss JL. The measurement of interrater agreement. In: *Statistical methods for rates and proportions*. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons Inc. 1981; p. 212-36.

17. Everitt BS. Measurement in medicine. In: *Statistical methods for medical investigations*. New York: Oxford University Press. 1989; p. 16-27.

18. Miller PR. Inpatient diagnostic assessments: 2. Interrater reliability and outcomes of structured vs. unstructured interviews. *Psychiatry Res* 2001; 105:265-271.

19. Flemenbaum A, Zimmermann RL. Inter and intra-rater reliability of the brief psychiatric rating scale. *Psychol Rep* 1973; 36: 783-792.

20. Grove WM, Andreasen NC, McDonald-Scott P, Keller MB, Shapiro RW. Reliability Studies of Psychiatric Diagnosis Theory and Practice. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38(4):408–413.

21. Zanarini MC, Frankenburg FR. Attainment and maintenance of reliability of axis I and II disorders over the course of a longitudinal study. *Compr Psychiatry* 2001; 42:369–374.

22. Cacciola JS, Alterman AI, Rutherford MJ, McKay JR, May DJ. Comparability of telephone and in-person structured clinical interview for DSM-III-R (SCID) diagnoses. *Assessment* 1999; 6(3): 235–242.

23. Crippa JA, Osório FD, Del-Ben CM, Filho AS, Freitas MC, Loureiro SR. Comparability between telephone and face-to-face structured clinical interview for DSM-IV in assessing social anxiety disorder. *Perspect Psychiatr Care* 2008; 44 (4): 241-247.
24. Lobbestael J, Leurgans M, Arntz A. Inter-rater reliability of the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID I) and Axis II Disorders (SCID II). *Clin Psychol Psychother* 2011; 18(1):75-79.
25. Gonda X, Pompili M, Serafini G, Carvalho AF, Rihmer Z, Dome P. The role of cognitive dysfunction in the symptoms and remission from depression. *Ann Gen Psychiatry* 2015; 14:27.
26. Martin CS, Pollock NK, Bukstein OG, Lynch KG. Inter-rater reliability of the SCID alcohol and substance use disorders section among adolescents. *Drug Alcohol Depend* 2000; 59(2): 173-176.

Table 1. Baseline clinical diagnoses of the sample (N=180)

Diagnosis - DSM5/ LEAD procedure	N (%)
Bipolar I disorder	18 (10.0)
Bipolar II disorder	10 (5.6)
Substance-induced bipolar I/II disorder	4 (2.2)
Current major depressive disorder	7 (3.9)
Past major depressive disorder	18 (10.0)
Recurrent major depressive disorder	31 (17.2)
Other specified depressive disorder	1 (0.6)
Persistent depressive disorder	10 (5.6)
Any Mood Disorder	95 (52.8)
Schizophrenia	15 (8.3)
Schizophreniform disorder	2 (1.1)
Schizoaffective disorder	10 (5.6)
Delusional disorder	6 (3.3)
Brief psychotic disorder	2 (1.1)
Substance-induced psychotic disorder	3 (1.7)
Any Psychotic Disorder	38 (21.1)
Alcohol use disorder	17 (9.4)
Non-alcohol substance use disorder	18 (10.0)
Any Substance Use Disorder	28 (15.6)
Panic disorder (current/past)	16 (8.9)
Agoraphobia	4 (2.2)
Social anxiety disorder	13 (7.2)
Generalized anxiety disorder	18 (10.0)
Any Anxiety Disorder	39 (21.7)
Obsessive-compulsive disorder	12 (6.7)
Posttraumatic stress disorder (current/past)	13 (7.2)
Attention-deficit/hyperactivity disorder	10 (5.6)
Adjustment disorder	1 (0.6)

Table 2. Clinical validity indicators of the SCID-5-CV (base rate/percentage of positive agreement/percentage of negative agreement/sensitivity/specificity/Kappa coefficient)

Diagnosis - DSM5/ LEAD procedure	SCID vs. Clinical diag. (N=180)
Bipolar I disorder	20/95/99/0.94/0.98/0.88
Bipolar II disorder	09/100/99/0.90/1.00/0.94
Any bipolar disorder	36/89/100/1.00/0.97/0.93
Persistent depressive disorder	12/50/98/0.60/0.96/0.52
Current major depressive disorder	09/78/100/1.00/0.99/.87
Past major depressive disorder	22/64/97/0.78/0.95/0.66
Recurrent major depressive disorder	34/76/96/0.74/0.95/0.76
Any major depressive disorder	72/75/98/0.96/0.85/0.76
Any Mood Disorder	108/84/94/0.96/0.80/0.76
Schizophrenia	16/81/99/0.87/0.98/0.83
Schizophreniform disorder	02/50/99/0.50/0.99/---
Schizoaffective disorder	07/100/98/0.70/1.00/---
Delusional disorder	05/100/99/0.83/1.00/---
Brief psychotic disorder	02/100/100/1.00/1.00/---
Substance-induced psychotic disorder	04/75/100/1.00/0.99/---
Any Psychotic Disorder	36/97/99/0.92/0.99/0.93
Alcohol use disorder	18/83/99/0.88/0.98/0.84
Non-alcohol substance use disorder	20/90/100/1.00/0.99/0.94
Any Substance Use Disorder	30/90/99/0.90/0.99/0.92
Panic disorder (current/past)	21/62/99/0.88/0.96/0.73
Agoraphobia	12/25/99/0.75/0.95/0.35
Social anxiety disorder	17/65/99/0.85/0.96/0.71
Generalized anxiety disorder	22/59/97/0.72/0.94/0.61
Any Anxiety Disorder	47/73/96/0.72/0.96/0.73
Obsessive-compulsive disorder	12/83/99/0.83/0.99/0.82
Posttraumatic stress disorder (current/past)	19/68/100/1.00/0.96/0.80
Attention-deficit/hyperactivity disorder	11/91/100/1.00/0.99/0.95
Adjustment disorder	01/100/100/1.00/1.00/---

Table 3. Reliability indicators of the SCID-5-CV for the different diagnostic categories of the DSM-5 (base rate/percentage of positive agreement/percentage of negative agreement/Kappa coefficient).

Diagnose- DSM5/ LEAD procedure	Jointy Interview (N=180)	Test-retest interrater interview (N= 139)	Test-retest interrater interview – face to face (N=53)	Test-retest interrater interview – telephone (N=86)
Bipolar I disorder	20/100/100/1.00	14/100/99/0.96	05/100/98/0.90	09/100/100/1.00
Bipolar II disorder	09/ 89/100/ 0.94	07/100/100/1.00	03/100/100/1.00	04/100/100/1.00
Any bipolar disorder	36/100/100/1.00	25/100/99/0.98	09/100/98/0.94	16/100/100/1.00
Persistent depressive disorder	12/75/98/0.70	11/45/97/0.46	04/25/100/0.38	07/57/95/0.49
Current major depressive disorder	09/78/99/0.82	08/62/98/0.65	02/50/98/0.48	06/67/97/0.71
Past major depressive disorder	22/91/98/0.87	18/67/97/0.69	05/100/98/0.90	13/54/97/0.59
Recurrent major depressive disorder	34/100/100/1.00	27/92/99/0.93	05/100/100/1.00	22/91/98/0.91
Any major depressive disorder	72/98/99/0.98	60/82/96/0.79	15/80/94/0.76	45/82/97/0.79
Any Mood Disorder	108/99/99/0.98	85/88/94/0.81	24/92/93/0.85	61/87/96/0.77
Schizophrenia	16/100/99/0.97	14/93/99/0.92	09/89/100/0.93	05/100/99/0.90
Schizophreniform disorder	02/50/100/---	02/50/100/---	02/50/100/---	0
Schizoaffective disorder	07/100/100/1.00	04/100/100/---	03/100/100/---	02/100/100/---
Delusional disorder	05/80/99/0.79	04/100/99/---	02/100/99/---	02/100/100/---
Brief psychotic disorder	02/100/100/---	02/100/99/---	02/100/99/---	0
Substance-induced psychotic disorder	04/100/100/---	04/75/100/---	04/75/100/---	0
Any Psychotic Disorder	36/100/100/1.00	30/97/99/0.96	22/95/100/0.96	09/100/99/0.94

Alcohol use disorder	18/89/99/0.91	12/75/93/0.55	05/100/94/0.70	07/62/92/0.47
Non-alcohol substance use disorder	20/95/100/0.97	14/93/99/0.92	07/100/98/0.92	07/85/100/0.92
Any Substance Use Disorder	30/97/100/0.98	20/90/92/0.72	09/100/93/0.82	11/82/92/0.64
Panic disorder (current/past)	21/100/99/0.97	14/50/96/0.52	05/67/98/0.65	09/45/96/0.47
Agoraphobia	12/75/100/0.85	10/22/98/0.28	05/34/98/0.37	05/17/99/0.22
Social anxiety disorder	17/100/99/0.97	12/58/99/0.68	05/75/98/0.73	07/50/100/0.65
Generalized anxiety disorder	22/90/99/0.92	18/61/97/0.65	05/80/98/0.78	13/54/97/0.59
Any Anxiety Disorder	47/97/100/0.97	33/73/95/0.71	11/73/95/0.70	22/73/95/0.71
Obsessive-compulsive disorder	12/92/100/0.95	11/90/99/0.89	05/100/98/0.85	06/86/100/0.92
Posttraumatic stress disorder (current/past)	19/100/99/0.97	13/92/98/0.84	01/100/98/---	12/92/97/0.86
Attention-deficit/hyperactivity disorder	11/100/100/1.00	10/80/99/0.83	01/100/98/---	09/78/100/0.86
Adjustment disorder	01/100/100/---	01/100/100/---	0	01/100/100/---

Authors:

Flávia de Lima Osório, PhD ^{1,2}

Sonia Regina Loureiro, PhD ^{1,2}

Jaime Eduardo C. Hallak MD, PhD ^{1,2}

João Paulo Machado-de-Sousa, PhD, ^{1,2}

Juliana M. Ushirohira, MD ^{1,3}

Cristiane V.V. Baes, MD, PhD ³

Thiago D. Apolinário, MD ³

Mariana F. Donadon, MSc ¹

André L. S. Moreno, PhD ¹

Lívia Bolsoni, MSc ¹

Thiago Guimarães, MD ¹

Victor S. Fracon, MD ³

Ana Paula Casagrande, MSc ^{1,3}

Fernanda Pizzeta, PhD ¹

Roberto Mascarenhas, MD ¹

Rafael Faria Sanches, PhD ³

Rafael G. Santos, PhD ^{1,2}

Rocio L. Martin-Santos, MD, PhD ^{2,4,5}

José Alexandre S. Crippa, MD, PhD ^{1,2}

¹ Medical School of Ribeirão Preto. São Paulo University. Ribeirão Preto , SP, Brazil

² National Institute For Science and Technology (INCT-TM, CNPq), Brasília, Brazil

³ Clinical Hospital of Ribeirão Preto. São Paulo University. Ribeirão Preto , SP, Brazil

⁴ Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERSAM, SPAIN

⁵ Universidad of Barcelona, Barcelona, Spain

* Corresponding Author: email: flaliosorio@ig.com.br

Adress: Avenida dos Bandeirantes, 3900- Ribeirão Preto – SP – Brazil

Zip Code: 14048-900