UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE MENTAL

JULIANA SILVA DE ALMEIDA

Estudo cross-over controlado por placebo sobre os efeitos do nitroprussiato de sódio nos potenciais evocados P300 e MMN e na sintomatologia de pacientes com esquizofrenia

**RIBEIRÃO PRETO
2017**

JULIANA SILVA DE ALMEIDA

Estudo cross-over controlado por placebo sobre os efeitos do nitroprussiato de sódio nos potenciais evocados P300 e MMN e na sintomatologia de pacientes com esquizofrenia

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

Aluna: Juliana Silva de Almeida
Orientador: Prof. Dr. João Paulo Machado de Sousa

**RIBEIRÃO PRETO
2017**

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

Ficha catalográfica

Silva-Almeida, Juliana

Estudo cross-over controlado por placebo sobre os efeitos do nitroprussiato de sódio nos potenciais evocados P300 e MMN e na sintomatologia de pacientes com esquizofrenia/
Juliana Silva de Almeida; orientador: Prof. Dr. João Paulo Machado de Sousa –
Ribeirão Preto, 2017.

78 Folhas

Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo, 2017.

1-Esquizofrenia. 2-Nitroprussiato de sódio. 3-EEG. 4-Potencial evocado auditivo.

Nome: Almeida, Juliana Silva de

Título: Estudo cross-over controlado por placebo sobre os efeitos do nitroprussiato de sódio nos potenciais evocados P300 e MMN e na sintomatologia de pacientes com esquizofrenia

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

Aprovado em:

Banca examinadora

Prof. Dr. _____ Instituição _____
Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição _____
Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição _____
Julgamento: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

Aos meus pais e padrinhos que, com muito carinho e apoio, não mediram esforços para que eu chegasse até esta etapa de minha vida.

AGRADECIMENTOS

À minha família pelos valores, incentivo, força e encorajamento.

Ao professor João Paulo Machado de Sousa, pelo convívio e alegria contagiante em nosso ambiente de trabalho e por todo apoio e paciência na orientação que tornou possível a conclusão deste trabalho.

Ao professor Jaime Eduardo Cecilio Hallak, pelas contribuições críticas ao estudo e por todos os ensinamentos a mim concedidos.

À professora Ana Cláudia Mirândola Barbosa Reis, por ter disponibilizado os equipamentos necessários para a realização deste trabalho, pelas orientações e por estar sempre disposta a ajudar.

A menos que modifiquemos a nossa maneira de pensar, não seremos capazes
de resolver os problemas causados pela forma como nos acostumamos a ver
o mundo.

Albert Einstein

RESUMO

Almeida, J.S. Ensaio clínico duplo-cego controlado por placebo sobre os efeitos do nitroprussiato de sódio nos potenciais evocados P300 e MMN em pacientes com esquizofrenia. [Dissertação]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, 2017. 127 f.

INTRODUÇÃO: A esquizofrenia é um transtorno que se caracteriza pela desorganização de diversos processos mentais, dentre os quais a cognição. Pacientes com esquizofrenia apresentam alterações na amplitude e latência dos potenciais evocados P300 e MMN. A maioria das drogas antipsicóticas atuais têm pouco efeito sobre os sintomas negativos e prejuízos cognitivos dos pacientes, por isso, pesquisadores têm buscado alternativas farmacológicas que possam agir sobre os prejuízos cognitivos e sintomas negativos. Pesquisas recentes demonstraram que o nitroprussiato de sódio (NPS) é capaz de atenuar algumas das manifestações do transtorno que não respondem adequadamente aos tratamentos hoje disponíveis.

OBJETIVO: Investigar os efeitos da infusão de NPS sobre a sintomatologia e os potenciais evocados auditivos MMN e P300 em pacientes com esquizofrenia em um ensaio duplo-cego controlado por placebo. **MÉTODO:** Foram avaliados 12 pacientes com idade entre 25 e 54 anos em tratamento antipsicótico acompanhados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Cada paciente participou de duas sessões experimentais, uma com infusão de NPS e outra com placebo. Escalas psiquiátricas (BPRS e PANSS) foram aplicadas imediatamente antes da infusão de NPS ou soro glicosado, a cada hora durante a infusão e imediatamente após a realização dos exames de P300 e MMN, realizados após o fim da infusão. **RESULTADOS:** A infusão de NPS foi associada a um aumento significativo da amplitude do potencial evocado MMN e a uma redução nos escores das escalas de sintomas psiquiátricos BPRS e PANSS em comparação com o placebo. **CONCLUSÃO:** A infusão de NPS foi associada à melhora dos sintomas de esquizofrenia conforme medidos pela BPRS e PANSS e a um aumento da amplitude do potencial evocado MMN. Não houve efeitos da administração do NPS sobre o potencial evocado P300.

Palavras-chave: nitroprussiato de sódio, EEG, potencial evocado auditivo, esquizofrenia

ABSTRACT

Almeida, J.S. Double-blind, placebo-controlled trial of the effects of sodium nitroprusside on P300 and MMN auditory evoked potentials in schizophrenia. [Master's thesis]. Ribeirão Preto: University of São Paulo, Ribeirão Preto Medical School, 2017.

INTRODUCTION: Schizophrenia is a mental disorder characterized by disorganization of several mental processes including cognition. Schizophrenia patients present alterations in the amplitude and latency of auditory evoked potentials P300 and MMN. Most current antipsychotics have little or no effect on the negative symptoms or cognitive impairment in schizophrenia, which led researchers to search for pharmacological alternatives that may counteract these manifestations. Recent evidence suggests that sodium nitroprusside (SNP) is able to ameliorate some of the manifestations associated with schizophrenia that do not respond adequately to currently available treatments. **OBJECTIVE:** To investigate the effects of SNP on schizophrenia symptoms and on the evoked potentials P300 and MMN in a double-blind, placebo-controlled trial. **METHODS:** The trial involved 12 patients aged 25-54 years in antipsychotic treatment followed up at the Ribeirão Preto Medical School University Hospital. Each patient attended two experimental sessions, one for the infusion of SNP and another for the infusion of placebo. The Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) and the Positive and Negative Syndromes Scale (PANSS) were completed immediately before the infusion, every consecutive hour, and immediately after the P300 and MMN tests, performed after the end of the infusion. **RESULTS:** The infusion of SNP was associated with a significant increase in the amplitude of MMN and with a reduction in the psychopathology scores of the BPRS and PANSS compared to placebo. **CONCLUSION:** The administration of SNP was associated with an improvement in schizophrenia symptoms as measured with the BPRS and PANSS and with an increase in the amplitude of the evoked potential MMN. There were no effects of SNP on the evoked potential P300.

Keywords: sodium nitroprusside, EEG, auditory evoked potential, schizophrenia

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Exame de potencial evocado auditivo de curta latência (PEATE).....	18
Figura 2. Exame de potencial evocado auditivo de média latência.....	19
Figura 3. Registro de um traçado do potencial evocado auditivo MMN.....	21
Figura 4. Registro de um traçado do potencial evocado auditivo P300.....	22
Figura 5. Mapa com o posicionamento dos eletrodos.....	32
Figura 6. Figura com o posicionamento dos eletrodos para registro simultâneo e bilateral.....	33
Figura 7- Escores médios obtidos no teste e reteste da BPRS, a cada hora do procedimento.....	41
Figura 8- Escores médios obtidos no teste e reteste da PANSS, a cada hora do procedimento.....	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Parâmetros gerais para a aquisição dos potenciais evocados auditivos de longa latência P300 e MMN.....	35
Tabela 2. Fluxograma de atividades realizadas com os pacientes nas sessões experimentais.....	37
Tabela 3. Características clínicas e demográficas dos sujeitos	40

Tabela 4. Comparação das medidas de latência (em ms) e amplitude (em μV) do potencial evocado auditivo MMN e seus componentes nos ouvidos direito e esquerdo dos pacientes que receberam NPS na primeira sessão.....	43
Tabela 5. Comparação das medidas de latência (em ms) e amplitude (em μV) do potencial evocado auditivo MMN e seus componentes medidos nos ouvidos direito e esquerdo dos pacientes que receberam nitroprussiato na segunda sessão.....	43
Tabela 6. Comparação das medidas de latência (em ms) e amplitude (em μV) do potencial evocado auditivo P300 e seus componentes medidos nos ouvidos direito e esquerdo dos pacientes que receberam nitroprussiato na primeira sessão..	44
Tabela 7. Comparação das medidas de latência (em ms) e amplitude (em μV) do potencial evocado auditivo P300 e seus componentes medidos nos ouvidos direito e esquerdo dos pacientes que receberam nitroprussiato na segunda sessão.....	44

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BPRS - *Brief Psychiatric Rating Scale*

DSM-V- Manual Diagnóstico e Estatístico da Associação Psiquiátrica Americana

EEG - Eletroencefalografia

GRUMA - Grupo de Medicções Atípicas

HCFMRP-USP - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

MLR- Resposta auditiva de média latência

MMN - *Mismatch Negativity*

NAC - N-acetilcisteína

NO - Óxido Nítrico

NPS - Nitroprussiato de sódio

OMS- Organização Mundial da Saúde

PA - Pressão Arterial

PANSS - *Positive and Negative Syndromes Scale*

PEA- Potencial evocado auditivo

PEALL- Potenciais evocados auditivos de longa latência

PEATE- Potencial evocado auditivo de tronco encefálico

PLB- Placebo

PRS - *Psychopathology Rating Scale*

SNAC - Sistema Nervoso Auditivo Central

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	15
- Características clínicas e prevalência da esquizofrenia	
- Estimativas (OMS) do custo da esquizofrenia em dias perdidos e custo financeiro	
1.1. Deterioração cognitiva na esquizofrenia.....	16
- Declínio cognitivo global em indivíduos em estado mental de risco para a psicose	
- Declínio cognitivo em pacientes com esquizofrenia crônica	
- Déficits na cognição social na esquizofrenia	
1.2. Potencial evocado auditivo.....	17
- Potenciais evocados auditivos de curta latência	
- Potenciais evocados auditivos de média latência	
- Potenciais evocados auditivos de longa latência	
1.3. O tratamento da esquizofrenia.....	23
- Tratamentos disponíveis e suas limitações	
1.4. Nitroprussiato de sódio.....	26
1.5. Justificativa.....	27
2. Objetivos.....	27
3. Materiais e métodos.....	28
3.1. Sujeitos.....	28
3.2. Instrumentos.....	29
3.3. Drogas.....	30
3.4. Eletroencefalograma.....	31
3.5. Procedimento.....	36
4. Análise estatística.....	39
5. Resultados.....	40
5.1. BPRS	
5.2. PANSS	
5.3. MMN	
5.4. P300	

6. Discussão.....	46
7. Limitações.....	52
8. Conclusão	53
9. Referências bibliográficas	54
10. Anexos	63

Anexo I - Termo de consentimento livre e esclarecido

Anexo II - Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (BPRS)

Anexo III- Folha de resposta da Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (BPRS)

Anexo IV- Escala Positive And Negative Syndromes Scale (PANSS)

Anexo V- Folha de resposta da Escala Positive And Negative Syndromes Scale (PANSS)

Anexo VI- Artigo Potenciais Evocados Auditivos e estados mentais de risco para psicose

Anexo VII- Artigo derivado do estudo

1. INTRODUÇÃO

O termo esquizofrenia é usado para designar um grupo de psicoses com duração de pelo menos seis meses (1). Trata-se de um transtorno mental que se caracteriza por desorganização de diversos processos mentais e que geralmente tem início no fim da adolescência ou no início da idade adulta (2). Os sintomas característicos do transtorno geralmente são divididos em positivos, como alucinações e delírios, e negativos, que incluem diminuição da compreensão, avolição e anedonia (3).

Segundo as estatísticas, é um transtorno crônico que afeta entre 0,5% e 1,5% da população adulta, com maior prevalência nos homens (4). Envolve uma série de disfunções cognitivas e emocionais que incluem a percepção, a linguagem, o comportamento, a fluência e produção de pensamentos, o discurso, a perda de vontade e a atenção (5).

Um estudo realizado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) aponta a esquizofrenia como a nona causa de incapacitação em indivíduos na faixa etária de 15 a 44 anos no mundo (6). Esse dado pode ser explicado pelo impacto que a esquizofrenia pode causar na qualidade de vida desses indivíduos devido às limitações impostas pelo transtorno no desempenho de funções sociais e ocupacionais (7).

Em relação ao impacto econômico da esquizofrenia, podemos citar a perda de emprego, o impacto negativo da mortalidade prematura e a alteração da rotina de trabalho que os familiares e cuidadores precisam realizar (8). De acordo com a OMS, 30,8% dos afastamentos do trabalho por motivos de saúde são decorrentes de transtornos mentais (6).

Estudos recentes apontam que o custo agregado para o tratamento de indivíduos com perturbações mentais nos Estados Unidos seja de 2,5% do produto nacional bruto, enquanto este índice é de 23,2% na Holanda (6).

1.1- Deterioração cognitiva na esquizofrenia

A deterioração cognitiva é considerada uma característica típica dos pacientes diagnosticados com esquizofrenia, sendo um preditor importante do impacto do transtorno sobre a autonomia, qualidade de vida e funcionamento social desses indivíduos (7). Estima-se que 75 a 85% dos indivíduos com esquizofrenia apresentem alterações cognitivas, em contraste com uma minoria (20 a 25%) que apresenta funcionamento cognitivo geral preservado (9).

Esses pacientes tendem a ter um desempenho mais baixo do que os controles saudáveis em uma variedade de testes cognitivos. Apresentam múltiplos déficits neuropsicológicos em testes de raciocínio conceitual complexo, velocidade psicomotora, memória de aprendizagem nova e habilidades motoras, sensoriais e perceptuais (5).

As alterações cognitivas mais proeminentes na esquizofrenia incluem déficits de atenção, memória e resolução de problemas (2). Paula e colaboradores (2015) sugerem que o nível de cognição possa atuar como um marcador fisiopatológico do transtorno (5).

Um estudo recente realizado com indivíduos diagnosticados com esquizofrenia e que nunca realizaram nenhum tipo de tratamento antipsicótico sugere que o uso desses fármacos não tenha relação direta com o aparecimento de déficits cognitivos (9). Por outro lado, os déficits citados podem ser agravados pela longa duração do transtorno, o que destaca a importância do diagnóstico precoce do transtorno (5).

Estudos recentes mostraram que, além dos pacientes com esquizofrenia já diagnosticada, os indivíduos em estados mentais de risco para psicose apresentam prejuízos semelhantes aos dos pacientes – embora de menor intensidade - muito antes da instalação de um transtorno psicótico (10, 11).

1.2- Potencial evocado auditivo

É possível analisar o processamento de informações evocadas no cérebro por um estímulo em particular ou por atividades espontâneas. A eletroencefalografia (EEG) e os potenciais evocados auditivos (PEA) fornecem um índice objetivo do processamento de informações no cérebro humano (12). A EEG estuda a atividade espontânea, sem submeter o indivíduo a estímulos exteriores. Já os PEA representam as descargas de uma população de neurônios provocadas por um estímulo específico. Os registros destes potenciais têm-se mostrado úteis na localização de funções cerebrais e na análise do sistema nervoso de pacientes com disfunções sensoriais ou motoras (13).

Os PEA referem-se às mudanças elétricas que ocorrem nos sistemas auditivos periférico e central em resposta a um estímulo acústico ou elétrico. Permitem a mensuração da atividade neuroelétrica em cada sítio da via auditiva e a observação precisa do processamento da informação no tempo, em milissegundos (14). São medidos de acordo com a amplitude, frequência, latência e variação da intensidade sonora do estímulo auditivo (14).

Existem três tipos de potenciais evocados auditivos: os precoces (ou de curta latência) e os de média e de longa latência. Os PEA de curta latência, também conhecidos como PEA de tronco encefálico (PEATE), têm origem no nervo auditivo e nas vias auditivas do tronco cerebral (primeiros 10 milissegundos após a apresentação do estímulo) (15).

Trata-se de um teste objetivo que avalia a integridade funcional das vias auditivas nervosas (nervo auditivo) desde a orelha interna até o córtex cerebral. Sua finalidade é detectar uma possível perda auditiva, pesquisar a integridade funcional nas vias auditivas do tronco encefálico e estimar se a perda auditiva detectada é decorrente de uma lesão na cóclea, no nervo auditivo ou no tronco encefálico (16).

Quando o nervo auditivo e as estruturas do tronco encefálico são ativados pelo estímulo sonoro, uma quantidade mínima de eletricidade é gerada, captada pelos eletrodos, e registrada no equipamento. Uma série de sete ondas será registrada, dentre as quais as cinco primeiras são as mais importantes. As ondas I, III e V são as mais visíveis e de maiores importância clínica (15).

Clinicamente, esse potencial pode ser analisado de acordo com a morfologia das ondas, a latência absoluta e a amplitude das ondas I, III e V. As latências dos intervalos interpicos I-III, I-V e III-V, a relação da amplitude e latência I-V e a diferença interaural do intervalo I-V também podem ser utilizadas. No entanto, as medidas de latências absolutas e intervalos interpicos são as mais utilizadas para os propósitos clínicos (16).

Figura 1. Exame de potencial evocado auditivo de curta latência (PEATE) (imagem disponível em <http://www.moreirajr.com.br>).

A resposta auditiva de média latência (MLR) é um PEA que ocorre em áreas primárias do córtex auditivo, num espaço de tempo entre 10 e 80 milissegundos (ms) após a estimulação auditiva, sendo composta por uma série de ondas positivas e negativas (17).

As ondas aparecem com picos de voltagem positiva (P) e negativa (N) em uma sequência, representados alfabeticamente por letras minúsculas que incluem os componentes Po, Na (ocorrendo em torno de 18 ms), Pa (30 ms), Nb (40 ms), Pb (50 ms) e, às vezes, Nc e Pc, sendo a onda Pa a maior em amplitude, a mais consistente e mais frequentemente utilizada (18).

Esse potencial tem múltiplos geradores, refletindo áreas primárias e não primárias (como a formação reticular e divisões multissensoriais do tálamo), vias tálamo-corticais, colículo inferior (mesencéfalo) e córtex auditivo. Clinicamente, é um método diagnóstico útil para a investigação do funcionamento da via auditiva e na estimativa da sensibilidade auditiva; no entanto, sua aplicação clínica atual requer estudos adicionais (18).

Figura 2. Exame de potencial evocado auditivo de média latência (extraído de Vaney e colaboradores, 2011, p. 162).

Os potenciais evocados auditivos de longa latência (PEALL) refletem a atividade neuroelétrica da via auditiva nas regiões do tálamo e córtex auditivo,

estruturas que envolvem as funções de discriminação, integração e atenção, fornecendo informações sobre o funcionamento do sistema nervoso auditivo central (SNAC) (19).

P300 e *mismatch negativity* (MMN) são os PEALLs mais utilizados na investigação de habilidades cognitivas como discriminação e atenção e, por este motivo, podem ser denominados potenciais cognitivos. Esses potenciais surgem entre 80 e 750 ms após a apresentação do estímulo e têm como componentes N1, P2, N2, P300 E MMN (20) (21).

Esses componentes se dividem em potenciais exógenos (N1, P2, N2), que podem ser influenciados pelas características físicas do estímulo (intensidade e frequência), e potenciais endógenos (P300), que são influenciados pelas habilidades cognitivas do indivíduo (percepção ou atenção) (22). Podem ser utilizados para se avaliar o processamento de informações sensoriais em pacientes psiquiátricos e muitos estudos têm sido realizados com pacientes esquizofrênicos (23).

É possível encontrar latências aumentadas que indicam um déficit de sincronização geral, ou uma redução da amplitude, que pode estar relacionada a fatores atencionais e a dissintonia do sistema atencional auditivo. Uma variação da intensidade sonora pode produzir mudanças na resposta do potencial, pois um aumento da intensidade implica em diminuição da latência e aumento da amplitude (14).

O *mismatch negativity* (MMN) é o PEA utilizado como um indicador de processos pré-atencionais, pois não é necessário que o sujeito mantenha atenção direta para os estímulos apresentados. Essa prática tem sido amplamente utilizada em clínicas e na investigação do processamento auditivo em diferentes populações que incluem desde recém-nascidos a pacientes com demência (24). O MMN é gerado sempre que o sistema auditivo detecta um som desviante em relação a um estímulo auditivo padrão

repetitivo e é registrado enquanto a atenção do paciente é dirigida a outro lugar como, por exemplo, uma leitura, uma tarefa visual ou um vídeo (25).

Estudos recentes realizados em grupos de pacientes esquizofrênicos mostraram uma menor amplitude do MMN e esse resultado pode indicar uma alteração na memória sensorial auditiva desses pacientes (24). A amplitude do MMN em pacientes com esquizofrenia pode estar correlacionada com o volume do córtex auditivo primário. Além disso, vários estudos mostraram correlações entre os sintomas negativos e a amplitude deste PEA (26).

Figura 3. Registro do traçado de estímulos raros, frequentes, e a curva de subtração para obtenção do potencial evocado auditivo MMN (extraído de Horacek e colaboradores, 2016, p. 765).

Semelhante ao MMN, o P300 é gerado através da identificação de um estímulo diferente que é intercalado entre estímulos apresentados de uma forma padrão. O P300 envolve a atenção dirigida, a discriminação e a memória de trabalho (25).

Normalmente, o P300 é evocado de forma consciente, em uma tarefa de discriminação entre dois estímulos sonoros diferentes entre si, um apresentado de forma frequente e outro ocorrendo raramente e de forma aleatória. O sujeito avaliado deve responder dirigindo sua atenção apenas ao estímulo-alvo e que ocorre em menor número entre os estímulos frequentes (paradigma *oddball*). As anormalidades no P300 são

descritas em termos de atraso de latência e/ou redução de amplitude, variando de acordo com a dificuldade do sujeito de detectar o estímulo alvo (14).

Figura 4. Registro de um traçado do potencial evocado auditivo P300, evidenciando o complexo exógeno (N1-P2-N2) e endógeno (P3) (extraído de Cóser e colaboradores, 2010, p. 290).

Tanto latência aumentada como amplitudes reduzidas de P300 auditivos, visuais, e somatossensitivos já foram observadas em grupos de pacientes esquizofrênicos (27). Assim como ocorre no caso do P300, o MMN também apresenta claras alterações nesta população, como redução na amplitude e/ou o prolongamento da latência; no entanto, o efeito de redução da amplitude é mais forte no MMN (12).

Em uma revisão sistemática realizada recentemente por nosso grupo (28), foi possível verificar alterações de amplitude nos PEA analisados (P50/ P300/ MMN) em todos os 15 artigos incluídos, tanto em grupos de risco para o desenvolvimento de psicose como em pacientes já diagnosticados, em primeiro episódio ou crônicos, em contraste com apenas seis artigos que citaram resultados inconsistentes em relação à latência.

Uma vez que os neurotransmissores desempenham papel importante na geração dos componentes de MMN e P300, estes potenciais podem ser utilizados para investigar alterações cognitivas decorrentes da modulação neuroquímica pelo tratamento antipsicótico em pacientes com esquizofrenia (12).

1.3- O tratamento da esquizofrenia

A esquizofrenia tem sido tratada com antipsicóticos, também conhecidos como neurolépticos, e a principal via de ação da maioria dos tratamentos farmacológicos atualmente disponíveis é a via dopaminérgica (29). Esses medicamentos atuam no bloqueio de receptores de dopamina, reequilibrando o sistema de neurotransmissão dopaminérgica (29).

A teoria dopaminérgica da esquizofrenia propõe que uma disfunção do sistema dopaminérgico estaria na base dos sintomas do transtorno (30). Especificamente, a hiperatividade de neurônios dopaminérgicos mesolímbicos estaria relacionada à ocorrência de sintomas positivos (31). De acordo com esta visão, portanto, a esquizofrenia seria decorrente de um excesso de dopamina ou de um aumento da sensibilidade a este neurotransmissor (32).

É digno de nota, no entanto, o fato de que a hiperatividade do sistema dopaminérgico provocada pela anfetamina induz apenas manifestações equivalentes aos sintomas positivos da esquizofrenia. Além disso, drogas antipsicóticas que atuam em vias dopaminérgicas são mais efetivas para tratar sintomas positivos do que sintomas negativos. A hipótese dopaminérgica, assim, parece ser suficiente para explicar a fisiopatologia de apenas parte dos sintomas da esquizofrenia, mostrando-se limitada no que se refere aos sintomas negativos e alterações cognitivas observados nos pacientes e repetidamente associados ao seu declínio funcional (33).

As limitações da teoria dopaminérgica levaram os pesquisadores a buscar outras possibilidades que pudessem explicar o déficit cognitivo e os sintomas negativos da esquizofrenia e constituir possíveis alvos terapêuticos. Dentre estes, estudos vêm mostrando que o sistema glutamatérgico parece ter papel importante na fisiopatologia da esquizofrenia, sendo este um dos principais sistemas neurotransmissores estudados na esquizofrenia atualmente (1, 29).

Uma série de evidências sugere o envolvimento dos receptores glutamatérgicos do tipo N-metil-D-aspartato (NMDA) na esquizofrenia e, dentre os modelos farmacológicos do transtorno, o de hipofunção NMDA é o que produz quadros psicóticos que mais se assemelham à esquizofrenia. Alguns autores sugerem que a indução de sintomas psicóticos via antagonismo de receptores NMDA na verdade produz um aumento na liberação de glutamato na fenda sináptica, sendo a consequente super-estimulação de receptores glutamatérgicos não-NMDA a responsável pela indução da psicose (33).

Vários grupos de pesquisa vêm tentando desenvolver estratégias farmacológicas que facilitem a ação de receptores NMDA no sentido de reverter sua suposta hipofunção na esquizofrenia. Os mais potentes agonistas do receptor NMDA agem no sítio de ligação do glutamato; entretanto, estes agentes geralmente não podem ser usados na clínica, pois induzem uma série de efeitos colaterais, tais como problemas de memória e neurotoxicidade (incluindo convulsões e lesão neuronal).

Gunduz-Bruce e colaboradores (2012) realizaram um estudo com o objetivo de determinar se a administração de N-acetilcisteína (NAC) poderia atenuar os efeitos da cetamina, um antagonista do receptor NMDA, no comportamento, funções cognitivas e potenciais evocados em humanos (34). Os autores observaram que a cetamina induziu sintomas psicóticos e provocou redução da memória de trabalho e atenção, além de

reduções de amplitude dos potenciais MMN e P300. O pré-tratamento com NAC não reduziu os efeitos comportamentais da cetamina, mas reverteu a redução de amplitude induzida pela cetamina (35).

Além disso, Lavoie e colaboradores (2008) mostraram que a NAC, administrada a pacientes que sofrem de esquizofrenia, aumentou significativamente a amplitude do MMN em comparação com o tratamento com placebo. Este efeito pode ser explicado através da potencialização da atividade do receptor NMDA pelo NAC (36).

Uma série de estudos investigou a relação entre os receptores NMDA e a modulação do MMN. Foi mostrado que a cetamina, que tem sido utilizada em estudos de modulação do receptor NMDA em humanos, diminui significativamente a amplitude do MMN. Uma explicação possível para estes fenômenos estaria na forte conexão entre os receptores NMDA e a geração de MMN (12).

O MMN parece ser mais sensível à modulação glutamatérgica do que dopaminérgica. Portanto, o MMN pode ser utilizado no monitoramento de alterações no processamento auditivo influenciadas pela manipulação glutamatérgica, mas não pela neurotransmissão dopaminérgica. Ao mesmo tempo, o padrão de modulação do P300 parece ser mais complexo e mais sensível a alterações no sistema da dopamina. Portanto, ao contrário do MMN, o P300 parece ser mais adequado para se estudar o efeito de drogas antipsicóticas que agem principalmente através da dopamina (26, 33).

A despeito das evidências disponíveis, pesquisas com compostos que estimulam a atividade NMDA para o tratamento da esquizofrenia não têm produzido resultados consistentes. Estudos em animais sugerem que isso possa ser devido ao desenvolvimento de uma rápida tolerância a esses compostos, com a migração dos receptores NMDA da membrana celular para o compartimento intracelular (12).

Uma alternativa proposta seria o uso de drogas que agissem sobre o óxido nítrico (NO), visto que este tem sido relacionado com a esquizofrenia e encontra-se estritamente ligado à neurotransmissão glutamatérgica (29).

1.4 - Nitroprussiato de sódio

O nitroprussiato de sódio (NPS), que é uma droga doadora de óxido nítrico, tem sido estudado na busca por novos tratamentos para a esquizofrenia. É um nitrovasodilatador que interage com os sistemas dopaminérgico e glutamatérgico (45).

A disfunção dos receptores NMDA, ativados pelo glutamato, pode ser uma provável causa para a esquizofrenia. Segundo Bernstein e colaboradores (2005) a produção de NO está ligada aos receptores NMDA e, em menor medida, aos receptores de glutamato não-NMDA também (46).

Existem ainda relatos de que o NPS pode estimular o crescimento neuronal *in vitro* (47). Deste modo, é possível que o NO influencie tanto a maturação neuronal quanto a sinaptogênese durante o desenvolvimento neuronal. Um distúrbio na sua liberação poderia interferir nestes processos, estando de acordo com a hipótese neuroevolutiva da esquizofrenia (29).

Bujas-Bobanovic e colaboradores (2000) demonstraram que a administração de NPS se mostrou capaz de abolir por completo as alterações comportamentais induzidas em ratos pela fenciclidina (37). Já em estudos realizados com humanos (38), análises histoquímicas (post-mortem) de áreas encefálicas de pacientes com esquizofrenia encontraram evidências de anormalidades na migração de vias neuronais envolvidas com o NO durante o desenvolvimento cerebral destes pacientes.

As evidências disponíveis deixam claro que o receptor NMDA e o NO estão implicados na gênese dos sintomas psicóticos induzidos experimentalmente ou

decorrentes da esquizofrenia. No entanto, não se sabe ao certo se tais manifestações são resultados da hipofunção ou hiperfunção do receptor NMDA. De acordo com Oliveira e colaboradores (2008), alguns trabalhos apontam um aumento na neurotransmissão mediada pelo NO, enquanto outros indicam uma diminuição (39). Todavia, chegou-se a 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 (39). Hallak e colaboradores (2013) demonstraram que a administração de NPS produziu melhora significativa dos sintomas positivos, negativos e cognitivos de pacientes com esquizofrenia (40).

1.5 - Justificativa

Estudos anteriores sugerem que o NPS possa amenizar os sintomas associados à esquizofrenia como, por exemplo, os padrões anormais dos potenciais evocados auditivos P300 e MMN.

Dada a ausência de estudos nessa área, nossa proposta foi investigar os efeitos da infusão do NPS em pacientes esquizofrênicos através dos exames de potencial evocado auditivo MMN e P300, os quais avaliam aspectos do processamento de informações (codificação, atenção e memória).

2. OBJETIVOS

Investigar os efeitos da infusão do doador de óxido nítrico NPS sobre a sintomatologia e as alterações nos potenciais evocados auditivos MMN, P300 e seus componentes em pacientes com esquizofrenia em um ensaio duplo-cego controlado por placebo.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. SUJEITOS

Foram incluídos pacientes com esquizofrenia diagnosticados segundo os critérios da 5ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico da Associação Psiquiátrica Americana (DSM-V; *American Psychiatric Association*, 2013) e que estivessem em tratamento antipsicótico, mas sem alteração de medicação por um período de pelo menos quatro semanas.

Não foram incluídos pacientes portadores de outras condições médicas relevantes (doenças cardiovasculares, doenças neurológicas, insuficiência renal, doença hepática, hipotireoidismo, hiponatremia, hipovitaminose B12, entre outras), gestantes e lactantes, pacientes com histórico de hipersensibilidade ao NPS ou de variações significativas de pressão arterial (benignas ou não) e diagnóstico de abuso ou dependência de substâncias segundo os critérios do DSM.

Os pacientes foram recrutados dentre a população acompanhada no ambulatório de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP), no Grupo de Medicamentos Atípicos (GRUMA) e na enfermaria de psiquiatria do HCFMRP-USP.

Os pacientes selecionados realizaram o exame de audiometria para descartar possíveis perdas auditivas. A classificação utilizada para avaliação da perda auditiva foi baseado na média do limiar de audibilidade obtido nas frequências de 500 a 4000 Hz (Russo et al., 2009).

Aspectos éticos

O convite para a participação no estudo foi feito na presença do paciente e de uma pessoa de seu convívio direto, preferencialmente um membro da família. Neste encontro, foram descritos em detalhe as justificativas para o estudo, seus objetivos e procedimentos, possíveis riscos e situações desconfortáveis e benefícios esperados, tanto individuais (decorrentes da aplicação da droga) quanto para o desenvolvimento científico em geral. Após a descrição do estudo e o esclarecimento de eventuais dúvidas, o paciente e seu acompanhante receberam uma cópia do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) que poderia ser levada para casa para a tomada de decisão posterior sobre a participação voluntária no estudo. O TCLE (ANEXO I) contém uma descrição sumária, porém detalhada, do estudo e de seus procedimentos, os dados de identificação e contato dos pesquisadores responsáveis pelo estudo e as garantias previstas na Resolução 466/2012. A participação no estudo foi condicionada à devolução do TCLE assinado pelo paciente e um membro da família ou do grupo de convívio social imediato.

3.2. INSTRUMENTOS

As escalas de sintomas foram escolhidas de modo a permitir a avaliação dos sintomas positivos e negativos dos pacientes antes e após a infusão da droga experimental e novamente após a realização dos testes de potenciais evocados auditivos.

- Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (*Brief Psychiatric Rating Scale – BPRS* - ANEXO II): Utilizamos uma versão composta por 18 itens da escala original desenvolvida por Overall e Gorham (1962) modificada por Bech e colaboradores (1986) e traduzida e adaptada para o português (Zuardi et al., 1994) (48,49,50). A pontuação

máxima dessa escala é de 72 pontos, sendo que cada item é pontuado por um entrevistador treinado no uso da mesma, com escore variando entre zero (mínimo - ausente) e quatro (máximo - presente o tempo todo ou durante a maior parte do tempo). A BPRS pode ser dividida em quatro subescalas: ansiedade/depressão (preocupações somáticas, ansiedade psíquica, auto-depreciação, humor deprimido), retardo/isolamento (retraimento emocional, retardo psicomotor, falta de cooperação, afeto embotado ou inapropriado, desorientação e confusão), distúrbio do pensamento (desorganização conceitual, hostilidade, desconfiança, alucinações, conteúdo incomum do pensamento) e ativação (ansiedade, distúrbios motores específicos, auto-estima exagerada, agitação psicomotora) (51).

- Escala de Avaliação das Síndromes Positiva e Negativa da Esquizofrenia – Escala Negativa (*Positive and Negative Syndromes Scale* – PANSS - ANEXO III): A PANSS foi desenvolvida a partir da BPRS e da PRS (*Psychopathology Rating Scale*) com o intuito de avaliar os sintomas positivos e negativos da esquizofrenia. Ela é composta por 30 itens, sendo um grupo de sete sintomas positivos da esquizofrenia, outro de sete sintomas negativos e 16 itens restantes que constituem uma escala de psicopatologia geral. Neste estudo nós utilizamos a sub-escala negativa da versão traduzida e adaptada por Vessoni (1993) com sete itens (sendo o valor mínimo de 1 – ausente e o máximo de 7 – muito grave, por item) permitindo uma pontuação mínima de 7 e máxima de 49 pontos.

3.3. DROGAS

Nitroprussiato de sódio

Nipride® (Biolab Sanus): pó liofilizado para infusão endovenosa. Disponibilizado em caixa com cinco ampolas contendo 50mg de NPS dihidratado em cada frasco, além de cinco ampolas de diluente com dois ml cada.

O NPS foi utilizado em infusão endovenosa contínua controlada, em dose de 0,5 mcg/kg/min durante 240 minutos, com o paciente sendo rigorosamente monitorado. Esse processo poderia ser interrompido caso o voluntário apresentasse alterações significativas da pressão arterial (PA) ou de outros parâmetros hemodinâmicos.

É importante ressaltar que as doses necessárias para se obter uma resposta clinicamente adequada para o controle da PA normalmente devem ser tituladas e são variáveis, dependendo da idade do paciente e da intensidade de efeito desejado. A maioria dos pacientes hipertensos responde a infusões entre 0,5 a 1,5 mcg/kg/min (52).

Como a droga apresenta sensibilidade à luz, apenas soluções recentes (no máximo 6 horas após o preparo) foram utilizadas, e o frasco, assim como o equipo, foram envoltos com material opaco. A segurança para a dose de NPS que utilizamos para realizar a infusão nesses pacientes foi confirmada em estudo anterior de nosso grupo (40).

3.4. ELETROENCEFALOGRAMA

Os exames de potencial evocado auditivo P300 e MMN foram realizados utilizando um equipamento da *Biologic Systems Corporation* de dois canais com interface com o programa *Evoked Potential System*, versão 5.7, modelo 317 instalado em um microcomputador com configuração adequada.

O equipamento consiste em um gerador de estímulos acústicos, caixa do pré-amplificador, amplificador e impressora acoplada ao equipamento. Para a realização do exame foram utilizados fones de inserção do modelo EAR-TONE-3^a da marca Vitasons, jogo de eletrodos de superfície, pasta condutora – Ten20® Conductive e pasta abrasiva para limpeza da pele - Nuprep, da marca Weaver and company e fita adesiva Micropore®.

A montagem de eletrodos de superfície mais utilizada é a Norma Internacional 10/20 (42). Neste sistema, utiliza-se uma letra para cada área do crânio de acordo com o lobo cerebral representado, seguida de um número para identificar o hemisfério. As letras F, T, C, P e O referem-se às áreas Frontal, Temporal, Central, Parietal e Ocipital, respectivamente (41). A figura 5 mostra os pontos de fixação dos eletrodos.

Figura 5. Mapa com o posicionamento dos eletrodos (extraído de Jasper, 1958).

No entanto, ao utilizar um equipamento de dois canais, podemos ter dois tipos de montagem para registro simultâneo e bilateral, com manutenção da linha média. Uma montagem pode, por exemplo, realizar o registro simultâneo de Cz e Fz, com jumper em

A1A2, ou realizar o registro de FzA1 e FzA2, com jumper na entrada 1 dos dois canais e utilizando o terra em FPz, , como foi feito nesse estudo (41).

O eletrodo ativo (Fz) foi colocado na fronte, próximo à inserção dos cabelos e conectado ao *jumper* do pré-amplificador. Os eletrodos de referência A₁ e A₂ foram posicionados nos lóbulos das orelhas esquerda e direita, respectivamente, sendo que o eletrodo A1 foi conectado à entrada dois do canal 1 e o eletrodo A2 foi conectado à entrada dois do canal 2 para posterior análise de lateralidade.

O eletrodo ativo (Fz) foi posicionado na parte frontal devido à dificuldade de fixação do eletrodo nesses pacientes. Alguns participantes da pesquisa apresentam dificuldade de manter os hábitos de higiene cotidiana, o que dificultou a fixação do eletrodo com a impedância necessária ($\leq 3K\Omega$ e impedância entre eles menor que 2 K Ω). A Figura 6 mostra os pontos de fixação dos eletrodos.

Figura 6. Figura com o posicionamento dos eletrodos para registro simultâneo e bilateral, com manutenção da linha média.

A forma mais típica de registrar o potencial evocado auditivo é mediante o uso de um paradigma *oddball*, no qual vários estímulos iguais são apresentados repetitivamente e intercalados por um estímulo distinto (estímulo raro). Os estímulos raros podem diferir do estímulo padrão em qualquer dimensão auditiva passível de ser discriminada, como frequência, duração, intensidade ou localização. Utilizamos uma sequência *tone burst* com tons de 1000 Hz para o estímulo frequente e 2000 Hz para o estímulo infrequente. Os estímulos raros apareceram na probabilidade de 20%, de forma imprevisível e aleatória, com intensidade de 75 dB no exame de P300 e 70 dB no exame de MMN.

A resposta eletrofisiológica desses potenciais é captada pelos eletrodos, amplificada e filtrada para, posteriormente, ser promediada (separada dos artefatos e somada). Cada varredura registra duas ondas, uma para o estímulo frequente e outra para o estímulo raro, sendo necessária uma média de 30 estímulos raros para a obtenção da amplitude máxima (43).

O exame de MMN é eliciado com o paciente em estado de alerta e sem atenção direcionada. A tarefa mais bem tolerada pela maioria dos pacientes é assistir um filme de vídeo interessante e sem som enquanto o registro das ondas é feito. Para o registro desse estudo foi utilizado o filme estadunidense de 1992 *Baraka*, que é um documentário que inclui filmagens de várias paisagens, igrejas, ruínas, cerimônias religiosas e cidades. Os sujeitos foram orientados a permanecer tranquilos, em estado de alerta e prestando atenção ao filme que foi exibido, e não ao exame.

O P300 consiste num procedimento similar ao de MMN, no entanto, é uma tarefa em que o paciente precisa estar atento aos estímulos e ser capaz de discriminar dois estímulos sonoros diferentes entre si, sendo um apresentado de forma frequente e outro ocorrendo raramente e de forma aleatória (43).

Para obtenção dos registros, o paciente foi instruído a discriminar e levantar o dedo indicador todas as vezes que o estímulo auditivo alvo fosse apresentado. Os estímulos raros foram apresentados de forma aleatória entre estímulos não-alvo mais frequentes (paradigma *oddball*). Com isso, prevê-se a formação de uma onda positiva ocorrendo aproximadamente 300 ms após o estímulo, com amplitude variando entre 10 e 20 microvolts. Os registros foram obtidos levando-se em consideração o ponto máximo de amplitude da onda, a morfologia e a reprodutibilidade da mesma (41).

É possível que haja uma habituação ao estímulo frequente, sendo necessária uma descarga neuronal menor (43). No entanto, a presença do estímulo raro exige uma descarga neuronal maior para que o potencial seja gravado e a tarefa aplicada de levantar o dedo indicador ao ouvir o estímulo, foi uma maneira de nos certificarmos que o paciente permaneceu atento durante todo o exame.

Para evitar a interferência da atividade elétrica de movimentos oculares aleatórios ou rápidos como o piscar de olhos durante o registro do P300, o sujeito foi orientado a fechar os olhos e manter-se atento durante a realização do teste.

Tabela 1. Parâmetros gerais para a aquisição dos PEA de longa latência P300 e MMN.

ESTÍMULO	P300	MMN
Tipo	<i>Tone burst</i>	<i>Tone burst</i>
Lateralidade	Binaural simultânea	Binaural simultânea
Ganho	50.000	30.000
Paradigma	<i>Oddball</i>	<i>Oddball</i>
Taxa de apresentação	1,1 estímulo/s	1,1 estímulo/s
Intensidade	75dBNA – estímulos frequentes e infrequentes	70 dBNA – estímulos frequentes e infrequentes
Frequência	1000Hz – estímulos frequentes 2000Hz – estímulos infrequentes	1000Hz - estímulos frequentes 2000Hz - estímulos infrequentes
Filtro (passa baixo/ passa alto)	30.0 Hz (altas frequências) 1.0 Hz (baixas frequências)	30.0 Hz (altas frequências) 1.0 Hz (baixas frequências)
Tempo de análise (“janela”)	512 ms	512 ms
Transdutor	3A, de inserção	3A, de inserção
Amostra	80% estímulos frequentes (aproximadamente 150) 20% estímulos infrequentes (aproximadamente 30)	80% estímulos frequentes (aproximadamente 150) 20% estímulos infrequentes (aproximadamente 30)
TAREFA		

Atento	Discriminar e levantar o dedo indicador	Assistir a um filme sem som
AQUISIÇÃO		
Canais	2	2
Eletrodos	Fz (+), A1 e A2 (-) e FPz em terra	Fz (+), A1 e A2 (-) e FPZ em terra
Impedância	$\leq 3K\Omega$ e impedância entre eles menor que 2 $K\Omega$	$\leq 3K\Omega$ e impedância entre eles menor que 2 $K\Omega$

dBNA = decibel nível de audição; Hz = Hertz; Tabela baseada em Reis & Frizzo, do tratado de audiologia, pág 148, 2015.

3.5. PROCEDIMENTO

Os voluntários foram instruídos a chegar ao HCFMRP-USP às 8:00 horas para realizar o exame de audiometria e descartar possíveis perdas auditivas. Em seguida, o paciente foi alojado em um leito da enfermaria de psiquiatria especialmente preparado para a realização do estudo, equipado com aparelho de monitoração cardiológica, O2 e aspirador. O leito utilizado pelo paciente foi previamente reservado, de acordo com as normas do hospital, sendo possível oferecer as refeições de café da manhã e almoço ao longo do experimento.

Antes de iniciar o experimento, foi instalada a monitorização cardíaca e o voluntário foi submetido a uma punção venosa para manutenção de uma via para administração da droga experimental ou placebo.

Os sintomas clínicos dos pacientes foram então avaliados com as escalas BPRS e PANSS negativa. A administração da droga foi iniciada logo após a primeira aplicação das escalas, que aconteceu em média trinta minutos após a chegada do paciente (ver Figura 1). A infusão durou um período total de quatro horas e a reaplicação das escalas

BPRS e PANSS negativa foi realizada a cada 60 minutos e após a coleta dos dados de EEG.

Para a administração de NPS, foi utilizada uma bomba de infusão de alta precisão e o medicamento foi preparado e administrado por profissional médico experiente no uso da medicação.

Tabela 2. Fluxograma de atividades realizadas com os pacientes no dia do procedimento.

HORÁRIO	PROCEDIMENTO
08:00	Audiometria
08:15	BPRS e PANSS-N
08:30	Início da infusão
09:30	BPRS e PANSS-N
10:30	BPRS e PANSS-N
11:30	BPRS e PANSS-N
12:30	BPRS e PANSS-N
12:45	Transferência do paciente para o 12º andar
13:00	Preparação do exame
13:30	Início do exame de MMN
14:20	Início do exame de P300
15:10	BPRS e PANSS-N

BPRS: *Brief Psychiatric Rating Scale*; PANSS: *Positive and Negative Syndromes Scale*

Durante todo o procedimento de infusão, o paciente permaneceu em uma maca regulável para seu conforto. Ao final do procedimento o paciente foi transferido, em uma cadeira de rodas, da enfermaria de psiquiatria para uma sala de exames no 12º andar do HCFMRP-USP. Essa transferência foi realizada pelo pesquisador responsável, acompanhado de uma equipe técnica (médico e enfermeiro) com experiência prévia neste tipo de procedimento.

Os pacientes permaneceram sentados em uma poltrona reclinável durante os exames de potencial evocado auditivo, que foram realizados em sala silenciosa. A compreensão do procedimento dos testes foi assegurada pelo pesquisador responsável antes do início das medidas para evitar alterações nos resultados obtidos.

Foram utilizados eletrodos de superfície fixados por meio de interposição de pasta condutora entre as superfícies da pele e dos eletrodos, que foram fixados com fita adesiva micropore. Fones de inserção 3A foram inseridos no meato acústico externo para apresentação dos estímulos sonoros e a pele foi esfoliada com pasta abrasiva para a remoção de resíduos e manutenção da impedância entre 1 e 3 KOhms.

Os exames tiveram duração média de uma hora entre a colocação dos eletrodos, orientação dos pacientes e aquisição dos dados. Esse período variou de acordo com a colaboração e compreensão do paciente em relação ao exame. Ao final de todo o procedimento, os pacientes foram reagendados para uma data com no mínimo trinta dias de intervalo entre as duas sessões.

Ao final dos testes de P300 e MMN e transcorridas cerca de sete horas do início do experimento, a BPRS e a PANSS negativa foram aplicadas novamente.

A aplicação das escalas foi feita por dois profissionais treinados (psicólogo e psiquiatra) e a avaliação dos PEA foi realizada pela pesquisadora responsável. Os valores dos componentes dos PEA aqui apresentados foram confirmados por um segundo juiz apto a realizar tal análise.

Os voluntários foram acompanhados pela pesquisadora responsável, por um médico psiquiatra e pela equipe técnica da enfermaria durante todo o tempo em que estiveram no HCFMRP-USP, além de terem tido acesso por telefone aos responsáveis pelo estudo a qualquer momento.

4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os escores da BPRS e da PANSS nas duas sessões experimentais foram comparados através de uma análise de medidas repetidas considerando seis avaliações realizadas em cada uma das duas sessões, em um total de 12 medidas. Quando esta análise demonstrasse a existência de diferenças significativas entre as avaliações, eram realizados testes *t* pareados comparando cada medida de uma sessão com a medida correspondente na outra sessão para investigar entre quais medidas específicas havia diferenças (ex.: pontuação obtida 2 h após início da infusão de NPS x pontuação obtida 2h após início da infusão de placebo).

Para comparar os efeitos do NPS e do placebo sobre os PEA e seus componentes, realizamos uma análise de acordo com o modelo *cross-over* descrito por Armitage & Berry (1994) envolvendo um teste de eficácia da droga em relação ao placebo, teste da ordem de administração da droga, e teste de interação entre efeito do período e efeito do tratamento. Nesta análise, foram comparadas medidas de amplitude e latência dos potenciais evocados P300 e MMN e seus componentes (N1, P2 e N2) nos ouvidos esquerdo e direito, registradas após cada uma das infusões (NPS e placebo).

Todas as análises foram realizadas no programa SPSS versão 16.0 e o nível de significância estatística para eventuais diferenças entre as medidas obtidas nas duas condições adotado foi de $p < 0,05$.

5. RESULTADOS

Foram selecionados 12 pacientes em tratamento antipsicótico, no entanto, os resultados aqui descritos referem-se a uma amostra de dez indivíduos, já que os dados de dois voluntários foram excluídos da análise pelo próprio programa de análise estatística por estarem incompletos. Os dados demográficos desses pacientes são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3. Características clínicas e demográficas da amostra.

Característica	M ± DP ou N (%)
Idade	36,33 ± (8,24)
Escolaridade	10,66 ± (2,64)
Tempo de doença	15,25 ± (7,38)
Sexo Feminino	1 (8,33%)
Sexo Masculino	11 (91,67%)
Clozapina	9 (75%)
Lamotrigina	5 (41,66%)
Orap	1 (8,33%)
Depakene	2 (16,66%)
Melleril	1 (8,33%)
Dogmatil	1 (8,33%)
Valproato	2 (16,66%)

M= Média; DP= Desvio padrão; N=Número de sujeitos.

5.1. BPRS

A avaliação através da escala BPRS foi realizada em seis momentos: imediatamente antes do início da infusão, de hora em hora após o início da infusão, ao final da infusão e após a realização dos exames de PEA. A Figura 7, abaixo, apresenta os escores médios obtidos nas duas sessões experimentais.

Figura 7. Escores médios da escala BPRS obtidos durante a infusão de NPS e PLB, a cada hora do procedimento.

Como mostra a figura acima, a administração de NPS foi associada a uma redução na pontuação da BPRS na segunda hora após o início da infusão ($F_{11,99} = 3,06$; $p < 0,04$).

5.2. PANSS (sub-escala negativa)

Seguindo o mesmo protocolo anterior, a sub-escala negativa da PANSS foi aplicada antes do início da infusão, de hora em hora durante a infusão, ao final da infusão e após a realização dos exames de PEA. As pontuações médias obtidas pelos voluntários nas duas sessões experimentais são apresentadas na Figura 8.

Figura 8. Escores médios de NPS e PLB na aplicação da escala PANSS, a cada hora do procedimento.

A Figura 8 mostra que a administração de NPS foi associada à redução nos escores da sub-escala negativa da PANSS após duas horas do início da infusão da droga ($F_{11,99} = 2,756$; $p = 0,05$) e na avaliação realizada imediatamente após os testes de PEA ($F_{11,99} = 2,756$; $p = 0,02$). Além disso, observou-se uma tendência à diferença significativa entre os escores da PANSS negativa medidos uma hora após o início das infusões ($p = 0,07$), sendo a administração de NPS associada a uma média menor.

5.3. MMN

Os resultados relacionados ao potencial evocado MMN são apresentados nas tabelas abaixo, com os dados de latência e amplitude de cada componente do potencial (N1, P2, N2 e MMN) registrados nos ouvidos direito e esquerdo durante as sessões com placebo e NPS. Os resultados dos pacientes que receberam NPS na primeira sessão estão apresentados na Tabela 5, enquanto os dados dos pacientes que receberam NPS na segunda sessão estão na Tabela 6.

O teste realizado para testar a eficácia da droga em relação ao placebo apresentou diferença estatisticamente significativa apenas na amplitude do componente MMN medida no ouvido esquerdo ($p \leq 0,05$).

Tabela 4. Medidas de latência (em ms) e amplitude (em μV) do potencial evocado auditivo MMN e seus componentes nos ouvidos direito e esquerdo dos pacientes que receberam NPS na primeira sessão.

Componente	Droga	Latência média no OE	Amplitude média no OE	Latência média no OD	Amplitude média no OD
N1	NPS	133,2	0,39	111,8	4,04
	PLB	85,2	0,94	115,8	1,13
P2	NPS	163,6	2,92	185,2	3,62
	PLB	134,4	2,17	146,7	2,34
N2	NPS	205,2	0,87	-	-
	PLB	205,2	2,11	-	-
MMN	NPS	338,4	4,04	324,7	2,90
	PLB	351,2	2,69	357,7	3,68

NPS: nitroprussiato; PLB: placebo; OE: ouvido esquerdo; OD: ouvido direito. - não foi possível detectar N2 em alguns pacientes e a análise desse componente foi excluída pelo programa por falta de dados.

Tabela 5. Comparação das medidas de latência (em ms) e amplitude (em μV) do potencial evocado auditivo MMN e seus componentes medidos nos ouvidos direito e esquerdo dos pacientes que receberam NPS na segunda sessão.

Componente	Droga	Latência média no OE	Amplitude média no OE	Latência média no OD	Amplitude média no OD
N1	NPS	109,2	5,35	152,5	2,07
	PLB	161,2	2,35	79,8	3,06
P2	NPS	223,6	1,80	219,7	2,41
	PLB	202,8	2,31	176,2	3,65
N2	NPS	294,7	2,53	-	-
	PLB	263,2	0,78	-	-
MMN	NPS	380,8	4,91	392,2	4,8
	PLB	381,0	2,51	426,7	3,69

NPS: nitroprussiato; PLB: placebo; OE: ouvido esquerdo; OD: ouvido direito. - não foi possível detectar N2 em alguns pacientes e a análise desse componente foi excluída pelo programa por falta de dados.

O teste realizado para verificar a influência da ordem de administração do NPS mostrou uma maior amplitude do componente N1 após administração de NPS na primeira sessão, em relação aos pacientes que receberam a droga na segunda sessão, no ouvido direito ($p < 0,01$).

5.4. P300

As Tabelas 7 e 8, abaixo, apresentam os dados de latência e amplitude de cada componente do potencial P300 (N1, P2, N2 e P300) medidos nos ouvidos direito e esquerdo em cada uma das sessões experimentais.

Tabela 6. Comparação das medidas de latência (em ms) e amplitude (em μV) do potencial evocado auditivo P300 e seus componentes medidos nos ouvidos direito e esquerdo dos pacientes que receberam NPS na primeira sessão.

Componente	Droga	Latência média da OE	Amplitude média da OE	Latência média da OD	Amplitude média da OD
N1	NPS	143,2	2,52	116,8	1,78
	PLB	124,4	3,42	107,5	3,57
P2	NPS	219,2	2,97	180,8	3,11
	PLB	186,8	4,12	182,8	5,00
N2	NPS	278,4	1,51	240,5	2,08
	PLB	256,8	1,81	244,2	2,67
P300	NPS	366	2,55	366	2,85
	PLB	335,6	3,11	363,2	3,54

NPS: nitroprussiato; PLB: placebo; OE: ouvido esquerdo; OD: ouvido direito.

Tabela 7. Comparação das medidas de latência (em ms) e amplitude (em μV) do potencial evocado auditivo P300 e seus componentes medidos nos ouvidos direito e esquerdo dos pacientes que receberam NPS na segunda sessão.

Componente	Droga	Latência média da OE	Amplitude média da OE	Latência média da OD	Amplitude média da OD
N1	NPS	94,4	2,98	86,8	3,08
	PLB	92,8	2,98	106,5	5,49
P2	NPS	169,6	4,53	162,8	3,70
	PLB	176	4,34	192,5	4,51
N2	NPS	250,4	2,65	237,5	3,82
	PLB	247,2	2,13	251,2	4,87
P300	NPS	358	3,58	347,5	3,78
	PLB	334,8	3,70	352,5	5,87

NPS: nitroprussiato; PLB: placebo; OE: ouvido esquerdo; OD: ouvido direito.

O teste realizado para testar a eficácia da droga em relação ao placebo apresentou maior amplitude do componente N1 após administração de placebo, no ouvido direito ($p=0,02$).

Por fim, não houve efeito significativo da ordem de aplicação de NPS ou placebo sobre qualquer dos parâmetros de P300 avaliados.

6. DISCUSSÃO

O objetivo deste estudo foi investigar os efeitos da infusão de NPS sobre os sintomas e os PEA de pacientes com esquizofrenia. Nossa hipótese inicial era de que a medicação fosse capaz de reverter as alterações comumente observadas nos potenciais evocados P300 e MMN na esquizofrenia, além de promover melhora sintomática geral conforme aferido pelas escalas BPRS e PANSS negativa.

A análise das medidas obtidas com as escalas BPRS e PANSS sugerem que o NPS pode amenizar os sintomas psicóticos dos pacientes esquizofrênicos, visto que escores menores foram encontrados após a administração da droga. Esses dados corroboram estudos anteriores que sugerem que o NPS seja eficaz na redução das

manifestações psicóticas, tanto em modelos animais como em humanos. É importante ressaltar que este efeito é mais destacado ainda pelo fato de os voluntários serem pacientes crônicos, estabilizados, com baixos escores nas avaliações psicopatológicas e em uso de clozapina.

Bujas-Bobanovic e colaboradores (2000) induziram alterações comportamentais em ratos para posteriormente realizar o tratamento com NPS e observaram que a droga foi capaz de abolir os sintomas induzidos pela fenciclidina (37). De forma semelhante, Kandratavivius e colaboradores (2015) administraram o NPS a ratos após indução de alterações comportamentais com cetamina (75). Os autores observaram que após o tratamento, os ratos apresentaram redução da hiperlocomação e melhora da memória de longo prazo. O mesmo modelo foi utilizado por Trevlopoulou e colaboradores (2016), que descreveram redução das alterações de memória de curto prazo e do isolamento social em ratos após o tratamento com NPS (67).

Em humanos, Hallak e colaboradores (2013) demonstraram que a infusão de NPS em pacientes esquizofrênicos estava associada a melhora dos sintomas positivos, negativos, cognitivos, e redução dos níveis de ansiedade e sintomas depressivos (40). Na direção oposta, no entanto, Stone e colaboradores (2016) não encontraram diferenças significativas entre um grupo de pacientes tratados com NPS e um grupo controle. Os autores do último estudo destacaram, no entanto, que os pacientes avaliados eram pouco sintomáticos (63), em contraste com a amostra do estudo de Hallak et al. (2013).

Oliveira (2010) também avaliou os efeitos da administração de NPS em pacientes esquizofrênicos como adjuvante ao tratamento antipsicótico habitual. Para aquele estudo, foram selecionados pacientes em episódio agudo e clinicamente instáveis. Os autores descreveram melhora significativa nos escores das escalas BPRS e

PANSS negativa e no desempenho cognitivo após a administração de NPS. Além disso, o grupo que recebeu a infusão de NPS apresentou maior estabilidade posterior do tratamento antipsicótico, ao passo que os pacientes do grupo que recebeu placebo também mantiveram suas medicações, mas necessitaram de aumentos na dosagem até o final do estudo (47).

Com relação ao início dos efeitos do NPS e sua possível duração, Oliveira (2010) relatou melhora significativa dos sintomas psicóticos não só nas primeiras horas após a administração da droga, mas também ao longo das semanas posteriores (47). Estes dados sugerem a possibilidade de que os efeitos do NPS na esquizofrenia, caso existentes, persistam por um período longo após a infusão da droga, sendo impossível precisar quando atingem seu pico. Em nosso estudo, as avaliações ocorreram apenas no dia da infusão de NPS ou placebo, o que não nos permite saber se os efeitos de NPS sobre os sintomas dos pacientes permaneceram constantes ou não ao longo das semanas seguintes.

Além da avaliação dos sintomas psicóticos, foi realizada a avaliação eletrofisiológica desses pacientes através da medida de PEA. Um dos potenciais utilizados foi o MMN, cuja amplitude mostrou-se significativamente aumentada após a sessão de administração de NPS em comparação com o placebo. Este é um resultado importante, já que os achados na literatura geralmente apontam para uma redução da amplitude de MMN em indivíduos diagnosticados com esquizofrenia. Reduções na amplitude do MMN também foram descritas por Umbricht e colaboradores (2000), que utilizaram o modelo de indução de sintomas psicóticos em indivíduos saudáveis através da cetamina (62).

Salazar e colaboradores (2009) sugerem que a amplitude do MMN esteja ligada aos déficits cognitivos de pacientes esquizofrênicos (66). Tricht e colaboradores

(2010) sugerem que a redução da amplitude do MMN esteja ligada ao aumento da anedonia social nesses pacientes (64). Adicionalmente, Wynn e colaboradores (2010) sugerem que os déficits no processamento auditivo indicados pelo MMN tenham um impacto no funcionamento social (74). Sendo assim, o aumento da amplitude do MMN verificado após a administração de NPS sugere que a droga seja capaz de atenuar ou reverter as alterações eletrofisiológicas em PEA observadas na esquizofrenia, com possível impacto positivo sobre o processamento de informações por parte desses pacientes que, em última instância, poderia contribuir para a melhora de seu funcionamento social.

Além do potencial evocado MMN, avaliamos também o potencial P300 e, ao contrário do que aconteceu no primeiro caso, não encontramos alterações de amplitude ou latência deste PEA associadas à infusão de NPS. Em contraste com este resultado, há evidências de redução de amplitude e aumento de latência tanto do MMN como do P300 na esquizofrenia (14), embora a redução de amplitude pareça ser mais forte no caso do MMN (54).

Estudos anteriores citam a interferência direta dos antipsicóticos sobre os PEA (11,53). Umbricht e colaboradores (1998) sugerem que os antipsicóticos ora disponíveis possam melhorar as medidas de processamento de informação atencional (relacionados ao P300), mas que os mesmos não tenham efeito sobre déficits pré-atencionais (relacionados ao MMN) (55). Korostenskaja & Kahkonen sugerem que o MMN apresente uma forte conexão com os receptores NMDA, sendo portanto mais sensível à modulação glutamatérgica do que dopaminérgica (54). Essas diferenças reforçam a sugestão de Atkinson & Michie (2012) de que esses potenciais evocados não tenham uma relação direta entre si e possam ser mediados por sistemas distintos (57).

Horton e colaboradores (2011) verificaram que a substituição de neurolépticos de primeira geração por clozapina não teve efeito sobre a amplitude do MMN, mas foi associada à redução na amplitude do P300 (65). Em contraste, Gonul e colaboradores (2003) apresentaram dados de aumento de amplitude do P300 em indivíduos diagnosticados com esquizofrenia crônica após tratamento com olanzapina e clozapina (56).

Uma característica importante da amostra do presente estudo é que a mesma foi composta exclusivamente por indivíduos com esquizofrenia crônica, quase todos em tratamento com clozapina. A clozapina é um antipsicótico que parece ter um perfil superior na redução dos sintomas positivos e negativos da esquizofrenia, bem como na melhora dos déficits cognitivos associados ao transtorno (55). O mecanismo de ação da clozapina é complexo e envolve interações com uma variedade de receptores, inclusive receptores NMDA (65). Conforme uma hipótese levantada no estudo de Oliveira (2010) é possível que os efeitos da administração de NPS sejam mediados pelos antipsicóticos através de mecanismos que ainda nos são desconhecidos (47). Sendo assim, não podemos excluir a possibilidade de que eventuais reduções de amplitude do P300 que poderiam estar presentes em nossos voluntários já tivessem sido atenuadas pelo tratamento antipsicótico.

Em uma recente revisão bibliográfica sobre PEA em estados mentais de risco para psicose, constatamos que existem poucos estudos até o momento que abordem a avaliação de todos os componentes dos PEA (28). Em nosso estudo, encontramos aumento de amplitude do componente N1, medido na orelha direita. No entanto, esse aumento no MMN foi verificado após infusão de NPS e, no caso do P300, após infusão de placebo. Esses achados estão de acordo com a literatura, pois apesar de ainda existirem poucos dados sobre a função de N1, alguns autores sugerem que o

componente N1 seja reflexo da atividade elétrica cerebral, sem sofrer influência do estado atencional do paciente (70). No entanto, devemos ressaltar que o papel desse componente nas habilidades cognitivas do indivíduo ainda é incerto, não sendo possível afirmar com clareza se há alguma alteração em pacientes esquizofrênicos.

Em relação à latência, não encontramos diferenças significativas após a infusão de NPS ou placebo nos potenciais evocados P300 e MMN. Os resultados sobre a latência destes PEA na esquizofrenia ainda são inconsistentes. Nuchongsai e colaboradores (1999) relataram aumento de latência em grupos de risco para o desenvolvimento de psicose (61), enquanto outros estudos descrevem aumento de latência em grupos de pacientes já diagnosticados com esquizofrenia comparados com controles saudáveis (27, 54, 72).

Por outro lado, Murphy e colaboradores (2013) realizaram avaliações de P300 e MMN em indivíduos com sintomas psicóticos comparados com um grupo controle e não encontraram nenhuma diferença de latência entre os dois grupos (10). Da mesma forma, Javitt (2000) e Bramon e colaboradores (2008) não encontraram diferenças de latência ao comparar um grupo de esquizofrênicos e um grupo controle (59).

Apesar das discrepâncias nos resultados dos estudos anteriores, é sensato considerar que os prolongamentos de latência descritos por alguns autores devem estar ligados ao déficit de atenção e atraso no processamento de informações comumente descrito na esquizofrenia (60). Em nosso estudo, apesar da ausência de diferenças estatisticamente significativas nas medidas de latência, a infusão de NPS foi associada a médias mais baixas de latência nos dois potenciais avaliados. Esse dado indica que nossos pacientes podem ter apresentado uma percepção mais rápida dos estímulos apresentados após a infusão de NPS, o que sugere que a droga utilizada esteja agindo no sentido de melhorar a velocidade de processamento auditivo e atencional. No entanto,

ainda existem poucos estudos sobre a latência de PEA na esquizofrenia e os resultados até o momento são inconclusivos (28).

7. LIMITAÇÕES

Este estudo possui algumas limitações importantes que merecem ser discutidas. Em primeiro lugar, nossa amostra final mostrou-se menor do que aquela prevista em nosso projeto original, que era de 20 sujeitos. As duas razões que explicam esta limitação foram de ordem técnica, uma vez que a coleta teve de ser interrompida em duas ocasiões, primeiro por problemas na disponibilização do material necessário para as infusões (seringas, eletrodos, equipos etc.) e depois por defeitos no equipamento utilizado para realizar as avaliações de PEA.

Além disso, como os testes de PEA são extremamente sensíveis a contraturas musculares, tensão e movimentos estereotipados, encontramos um nível de artefatos acima do normal (20%), já que tais manifestações são bastante frequentes em pacientes com esquizofrenia. A dificuldade de concentração na tarefa dada, a ansiedade e a incapacidade de permanecer relaxado e parado durante os testes também contribuíram para uma porcentagem de artefatos maior do que a esperada.

Por fim, o uso de medicações pelos pacientes e a heterogeneidade de sua sintomatologia não foram levados em conta durante o recrutamento dos sujeitos. Juntas, as limitações mencionadas podem ter afetado nossos resultados de maneira imprevisível. Não obstante, esta foi a primeira investigação dos efeitos de um doador de óxido nítrico sobre os PEA de pacientes com esquizofrenia e os resultados obtidos fornecem pistas importantes sobre o potencial terapêutico do NPS e sugerem novas vias de estudo nesta área.

8. CONCLUSÃO

Os resultados obtidos mostram que a administração de um doador de óxido nítrico (NPS) foi associada à redução nos escores de sintomas de pacientes com esquizofrenia em comparação com a administração de placebo, conforme demonstram outros estudos pioneiros na área.

Além disso, a administração do NPS foi associada a um aumento na amplitude do potencial evocado MMN em nossa amostra, sugerindo que medicações que atuam no sistema glutamatérgico têm potencial para atenuar ou corrigir prejuízos de processamento na esquizofrenia.

Estudos futuros devem esforçar-se para avaliar amostras maiores e mais homogêneas de pacientes com esquizofrenia, controlar os efeitos das diversas medicações utilizadas por esta população e suas possíveis interações e, por fim, buscar métodos confiáveis de avaliação dos PEA que sejam menos suscetíveis aos artefatos causados por características típicas de portadores de esquizofrenia.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Corrêa PDTF. Avaliação comportamental em modelo animal de esquizofrenia induzido por cetamina. 2009;
2. Silva RCB. Esquizofrenia: uma revisão. *Psicol USP*. 2006;17(4):263–85.
3. Crow TJ. Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? *Br Med J*. 1980;280(6207):66–8.
4. Silveira MS, Vargas MM, Reis FP, Silva P. Caracterização dos usuários com esquizofrenia e outros transtornos psicóticos dos Centros de Atenção Psicossocial. *Cad Saúde Coletiva*. 2011;19(1):27–32.
5. Paula ALD, Hallak JEC, Maia-de-Oliveira JP, Bressan RA, Machado-de-Sousa JP. Cognition in at-risk mental states for psychosis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015;57:199–208.
6. Saúde OM da. Mental health resources in the world: Initial results of Project ATLAS. Organização. Genebra; 2001.
7. Souza LA, Silva E, Coutinho F. Fatores associados à qualidade de vida de pacientes com esquizofrenia. *Rev Bras Psiquiatr*. 2006;28(55 21):50–8.
8. Shirakawa I. Aspectos gerais do manejo do tratamento de pacientes com esquizofrenia. *Rev Bras Psiquiatr*. 2000;22(Supl I):56–8.
9. Reichenberg A, Weiser M, Rapp MA, Rabinowitz J, Caspi A, Schmeidler J, et al. Elaboration on Premorbid Intellectual Performance in Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62:1297–304.
10. Murphy JR, Rawdon C, Kelleher I, Twomey D, Markey PS, Cannon M, et al. Reduced duration mismatch negativity in adolescents with psychotic symptoms : further evidence for mismatch negativity as a possible biomarker for

vulnerability to psychosis. *BMC Psychiatry*. *BMC Psychiatry*. 2013;13(1):1.

11. Özgürdal S, Gudlowski Y, Witthaus H, Kawohl W, Uhl I, Hauser M, et al. Reduction of auditory event-related P300 amplitude in subjects with at-risk mental state for schizophrenia. 2008;105:272–8.
12. Korostenskaja M, Kähkönen S. What do ERPs and ERFs Reveal About the Effect of Antipsychotic Treatment on Cognition in Schizophrenia? *Curr Pharm Des*. 2015;2573–93.
13. Silva A, Batista J, Carvalho V. Potenciais Evocados. Faculdade de Ciencias de Lisboa; 1998.
14. Reis ACMB, Frizzo ACF. Potencial evocado auditivo de longa latência. In: *Tratado de audiologia*. Vol 1. São Paulo: ed. Santos; 2012. p. 231–60.
15. Esteves MCBN, Aringa AHBD, Arruda GV, Aringa ARD, Nardi JC. Estudo das latências das ondas dos potenciais auditivos de tronco encefálico em indivíduos normo-ouvintes. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2009;75(3):420–5.
16. Anias CR, Lima MAMT, Kós AOA. Avaliação da influência da idade no potencial evocado auditivo de tronco encefálico. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2004;70(1):84–9.
17. Matas CG, Juan KR de, Nakano RA. Potenciais evocados auditivos de média e longa latências em adultos com AIDS. *Pró-Fono Rev Atualização Científica*. 2006;18(2):171–6.
18. Frizzo ACF, Funayama CAR, Isaac ML, Colafêmina JF. Potenciais Evocados Auditivos de Média Latência: estudo em crianças saudáveis. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2007;73(3):398–403.
19. Soares AJC, Sanches SGG, Neves-Lobo IF, Carvallo RMM, Matas CG, Cárnio MS. Potenciais evocados auditivos de longa latência e processamento auditivo

- central em crianças com alterações de leitura e escrita : Dados preliminares. *Arq Int Otorrinolaringol.* 2011;15(4):486–91.
20. Frizzo ACF, Alves RPC, Colafêmima JF. Potenciais evocados auditivos de longa latência: um estudo comparativo entre hemisférios cerebrais. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2001;67(5) Pag.
 21. McPherson DL. Late Potentials of the Auditory System. San Diego: Singular Publishing Group; 1996. 158 p.
 22. Santos C, Machado S, Caldeira A, Carvalho O, Luara P. Caracterização da normalidade do P300 em adultos jovens. *revista* 2009;300(1):83–90.
 23. Ibáñez S, León MB, Valdés M, Marot YM. P300 en psiquiatria. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2000;29:215–29.
 24. Mondragón-Maya A, Bernal-Hernández J, Yáñez-Téllez G, Rodríguez-Agudelo Y. Mismatch Negativity (MMN) and schizophrenia : A revision. *Actas Esp Psiquiatr.* 2011;39(6):363–73.
 25. Sevik A, Yagcioglu AA, Yagcioglu S, Karahan S, Gurses N, Yıldız M. Neuropsychological performance and auditory event related potentials in schizophrenia patients and their siblings: A family study. *Schizophr Res.* 2011;130(1–3):195–202.
 26. Bramon E, Croft R, McDonald C, Virdi G, Gruzelier J, Baldeweg T, et al. Mismatch negativity in schizophrenia: a family study. *Schizophr Res.* 2004;67(1):1–10.
 27. Basile LFH. Alterações eletrofisiológicas na esquizofrenia. *Rev Bras Psiquiatr.* 2000;22(1):12–4.
 28. Silva-Almeida J, Reis ACMB, Hallak JEC, Machado-de-Sousa JP. Potenciais evocados auditivos e estados mentais de risco para psicose. *subject.* 2017;

29. Maia-de-Oliveira JP, Trzesniak C, Oliveira IR, Kempton MJ, Rezende TMN, Iego S, et al. Nitric oxide plasma/serum levels in patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Rev Bras Psiquiatr.* 2012;34(2):149–62.
30. Carlsson A, Lindqvist M. Effect of Chlorpromazine or Haloperidol on Formation of 3-Methoxytyramine and Normetanephrine in Mouse Brain. *Acta pharmacol toxicol.* 1963;20:140–4.
31. Seeman P. Dopamine receptors and the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Synapse.* 1987;1:133–52.
32. Ruiz JS, De DC, Sánchez V, Páez S. Bases Neurobiológicas de la Esquizofrenia. *Clínica y Salud.* 2010;21(3):235–45.
33. Bressan RA, Pilowsky LS. Hipótese glutamatérgica da esquizofrenia. *Rev Bras Psiquiatr.* 2003;25(3):177–83.
34. Gunduz-Bruce H, Reinhart RMG, Roach BJ, Gueorguieva R, Oliver S, D’Souza DC, et al. Glutamatergic modulation of auditory information processing in the human brain. *Biol Psychiatry.* 2012;71(11):969–77.
35. Miserendino MJD, Davis M. NMDA and non-NMDA antagonists infused into the nucleus reticularis pontis caudalis depress the acoustic startle reflex. *Brain Res.* 1993;623:215–22.
36. Lavoie S, Murray MM, Deppen P, Knyazeva MG, Berk M, Boulat O, et al. Glutathione Precursor , N -Acetyl-Cysteine , Improves Mismatch Negativity in Schizophrenia Patients. *Neuropsychopharmacology.* 2008;33:2187–99.
37. Bujas-Bobanovic M, Bird DC, Robertson HA, Dursun SM. Blockade of phencyclidine-induced effects by a nitric oxide donor. *Br J Pharmacol.* 2000;130(5):1005–12.

38. Akbarian S, Kim J, Potkin S, Hetrick W, Bunney W, Jones EJ&. Maldistribution of interstitial neurons in prefrontal white matter of the brains of schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53:425–36.
39. Oliveira J, Zuardi A, Hallak J. Role of nitric oxide in patients with schizophrenia- a systematic review of the literature. *Curr Psychiatry Rev*. 2008;4:219–27.
40. Hallak J, Oliveira J, Abrao J. Rapid Improvement of Acute Schizophrenia Symptoms After Intravenous Sodium Nitroprusside: A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Trial. *JAMA Psychiatry*. 2013;668–76.
41. Reis ACMB, Frizzo ACF. Potencial evocado auditivo cognitivo. In: *Tratado de audiologia*. 2nd ed. 2015; 140–50.
42. Jasper HH. The ten-twenty electrode system of the international federation. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol*. 1958; 10:367–380.
43. Schochat E. Avaliação eletrofisiológica da audição. In: *Tratado de fonoaudiologia*. 1 ed. 2004; 656- 668.
44. Armitage P, Berry G. *Statistical Methods in Medical Research*. 3rd ed. 1994; 247.
45. Wiley JL, Golden KM, Bowen SE. Effects of modulation of nitric oxide on acoustic startle responding and prepulse inhibition in rats. *Eur J Pharmacol*. 1997; 328: 125-130.
46. Bernstein HG, Bogerts B, Keilhoff G. The many faces of nitric oxide in schizophrenia. A review. *Schizophr Res*. 2005; 78: 69-86.
47. Oliveira JPM. Efeito da adição de nitroprussiato de sódio, um doador de óxido nítrico, ao tratamento antipsicótico habitual em pacientes com diagnóstico de esquizofrenia. [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2010.

48. Overall JE, Gorham DR. The brief psychiatric rating scale. *Psychol. Rep.* 1962; 10: 799-812.
49. Bech P, Kastrup M, Rafaelsen OJ. Mini-compendium of rating scales for states of anxiety depression mania schizophrenia with corresponding DSM-III syndromes. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1986; 326: 1-37.
50. Zuardi AW, Loureiro SR, Rodrigues CRC, Correa AJ, Glock SS. Estudo da estrutura fatorial, fidedignidade e validade da tradução e adaptação para o português da Escala de Avaliação Psiquiátrica Breve (BPRS) Modificada. 1994; 16: 63-68.
51. Crippa JA, Sanches RF, Hallak JE, Loureiro SR, Zuardi AW. Factor structure of Bech's version of the Brief Psychiatric Rating Scale in Brazilian patients. *Braz J Med Biol Res.* 2002; 35: 1209-1213.
52. Oates J. Fármacos anti-hipertensivos e a terapia farmacológica da hipertensão. In *As bases farmacológicas da terapêutica.* ed 9. 1996; 584-585.
53. Niznikiewicz MA, Patel JK, McCarley R, Sutton J, Chau DT, Wojcik J, Green AI. Clozapine action on auditory P3 response in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2005; 76(1):119-21.
54. Korostenskaja M, Kahkonen S. What do ERPs and ERFs reveal about the effect of antipsychotic treatment on cognition in schizophrenia? *Curr Pharm Des.* 2009; 15: 2573-2593.
55. Umbricht D, Javitt D, Novak G, Bates J, Pollack S, Lieberman J, Kane J. Effects of Clozapine on Auditory Event-Related Potentials in Schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 1998;44:716–725.

56. Gonul AS, Suer C, Coburn K, Ozesmi C, Oguz A, Yilmaz A. Effects of olanzapine on auditory P300 in schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2003; 27: 173– 177.
57. Atkinson RJ, Michie PT. Duration mismatch negativity and P3a in first-episode psychosis and individuals at ultra-high risk of psychosis. *Biol Psychiatry*. 2012; 71(2): 98-104.
58. Strandburg RJ, Marsh JT, Brown WS, Asarnow RF, Guthrie D, Higa J. Event-Related Potential Correlates of Impaired Attention in Schizophrenic Children. *Biol Psychiatry*. 1990;27:1103-1115
59. Bramon E, Shaikh M, Broome M, Lappin J, Bergé D, Day F, Woolley J, Tabraham P, Madre M, Johns L, Howes O, Valmaggia L, Pérez V, Sham P, Murray RM, McGuire P. Abnormal P300 in people with high risk of developing psychosis. *NeuroImage*. 2008; 41: 553–560.
60. Mendonça EBS, Muniz LF, Leal MC, Diniz AS. Applicability of the P300 frequency pattern test to assess auditory processing. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2013; 79(4):512-21.
61. Nuchongsai P, Arakaki H. N2 and P3b components of the event-related potential in students at risk for psychosis. *Psychiatry Res*. 1999; 88(2): 131-41.
62. Umbricht D, Schmid L, Koller R, Vollenweider F, Hell D, Javitt D. Ketamine-induced deficits in auditory and visual context-dependent processing in healthy volunteers: implications for models of cognitive deficits in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2000; 57: 1139–1147.
63. Stone JM, Morrison PD, Koychev I, Gao F, Reilly TJ, Kolanko M, Mohammadinasab A, Kapur S, McGuire PK. The effect of sodium nitroprusside on psychotic symptoms and spatial working memory in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Psychological Medicine*. (2016); 46 (16):3443-3450.

64. Tricht MJV, Nieman DH, Koelman JHTM, Meer JNVD, Bour LJ, Haan L, Linszen DH. Reduced Parietal P300 Amplitude is Associated with an Increased Risk for a First Psychotic Episode. *Biol Psychiatry*. 2010; 68:642–648.
65. Horton J, Millar A, Labelle A, Knott VJ. MMN responsivity to manipulations of frequency and duration deviants in chronic, clozapine-treated schizophrenia patients. *Schizophrenia Research*. 2011; 126: 202–211.
66. Salazar J, Ordoño F, Soriano S, Rueda M, Ojeda E, Cozar R, Belloch V. Switch to ziprazidone treatment is associated with changes in MMN amplitude: a case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009; 33:573-4.
67. 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*. 2016; 233:1045–1054.
68. Alain C, Hargrave R, Woods D. Processing of auditory stimuli during visual attention in patients with schizophrenia. *Biol. Psychiatry*. 1998; 44: 1151–1159.
69. Youn T, Park HJ, Kim JJ, Kim MS, Kwon JS. Altered hemispheric asymmetry and positive symptoms in schizophrenia: equivalent current dipole of auditory mismatch negativity. *Schizophr Res*. 2002; 59:253-60.
70. Machado CSS, Carvalho ACO, Silva GPL. Caracterização da normalidade do P300 em adultos jovens. *Rev. soc. bras. fonoaudiol*. 2009; 14: 1.
71. Souza SBC, Soncini N, Schönwald S, Chaves MLF. Desempenho cognitivo de esquizofrênicos e saudáveis. *Rev Psiquiatr RS*. 2005; 27(1):23-31.
72. Kathmann N, Wagner M, Rendtorff N, Engel RR. Delayed peak latency of the mismatch negativity in schizophrenics and alcoholics. *Biol Psychiatry*. 1995; 37(10):754–757.

73. Javitt DC. Intracortical mechanisms of mismatch negativity dysfunction in schizophrenia. *Audiol Neurotol.* 2000; 5:207–215
74. Wynn JK, Sugar C, Horan WP, Kern R, Green MF. Mismatch Negativity, Social Cognition, and Functioning in Schizophrenia Patients. *Biol Psychiatry.* 2010; 67(10): 940–947.
75. Kandratavicius L, Balista PA, Wolf DC, Abrao J, Evora PR, Rodrigues AJ, Chaves C, Maia-de-Oliveira JP, Leite JP, Dursun SM, Baker GB, Guimaraes FS, Hallak JEC. Effects of nitric oxide-related compounds in the acute ketamine animal model of schizophrenia. *BMC Neuroscience.* 2015; 16:9.
76. Vaney N, Anjana Y, Khaliq F. No auditory conduction abnormality in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Funct Neurol.* 2011; 26(3):159-63.
77. Cóser MJS, Cóser PL, Pedroso FS, Rigon R, Cioqueta E. Latência do potencial evocado auditivo P300 em idosos. *Braz. j. otorhinolaryngol.* 2010; 76(3):287-93.
78. Horacek M, Kärger C, Scherbaum N, Müller BW. Data on deviance predictability in the assessment of mismatch negativity in patients with schizophrenia. *Data in Brief.* 2016; 7: 763–769.

10. ANEXOS

ANEXO I - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

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

NOME DO PROJETO DE PESQUISA: Ensaio clínico duplo-cego controlado por placebo sobre os efeitos do nitroprussiato de sódio nos potenciais evocados P300 e MMN em pacientes com esquizofrenia

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:

Juliana Silva de Almeida (Pesquisadora responsável)

Tel: (16) 3602-2853/98151-8699

E-mail: jusial_2@hotmail.com

Prof. Dr. João Paulo Machado de Sousa (Orientador)

Tel: (16) 3602-2853/99196-9393

E-mail: joaopmachado@usp.br

Prof. Dr. Jaime E. C. Hallak (Pesquisador 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, reduzindo a necessidade de medicações calmantes, prevenindo sintomas como a perda de 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 a 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 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 algumas perguntas sobre os seus sintomas; em seguida, uma enfermeira pega cuidadosamente uma veia no braço, onde injetamos o remédio que estamos testando ou um soro que não tem efeito nenhum. Então, o voluntário responde mais uma vez as mesmas perguntas sobre os sintomas e, depois disso, é levado para outra sala no hospital onde são feitos alguns testes com fones de ouvido especiais. Depois disso, o voluntário responde novamente as perguntas sobre os sintomas e volta para o quarto na enfermaria do terceiro andar. Estes procedimentos são feitos duas vezes: em um dia o voluntário recebe o remédio e, no outro, o soro sem efeitos, que chamamos de placebo.

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

Se aceitar participar desta pesquisa, você irá responder a dois questionários de avaliação psiquiátrica. Esses questionários serão aplicados antes e depois da infusão do nitroprussiato de sódio e mais uma vez após a realização dos exames de potencial evocado.

Após a avaliação psiquiátrica, será iniciada a administração de nitroprussiato de sódio. Durante as sessões experimentais, sua pressão e batimentos do coração 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 2 ml de sangue (correspondente a uma colher de chá) para ver os níveis do medicamento no sangue.

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 continuamente através da veia, 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”, 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 maca regulável para que fique em posição confortável. Ao final do procedimento, será transferido, na mesma maca, da enfermaria de psiquiatria para uma sala de exames no 12º andar do HC para a realização dos exames de potencial evocado, que são aqueles

exames com os fones de ouvido de que falamos antes. Esta transferência será feita pelo pesquisador responsável acompanhado de uma equipe técnica com muita experiência neste tipo de procedimento.

Para a realização do exame, sua pele será limpa com álcool e serão fixados eletrodos (pequenas placas metálicas) em suas orelhas, testa e no centro da cabeça.

Em um dos exames, pediremos apenas para que você permaneça em silêncio e atento aos sons que ouvir. No exame seguinte, pediremos que você permaneça em silêncio e atento ao filme que será mostrado durante a realização do exame. Não se preocupe com essas orientações, pois elas serão repetidas detalhadamente antes do início do exame pela fonoaudióloga responsável que irá realizar o exame de potencial evocado.

CUIDADOS E BENEFÍCIOS

Durante o período do estudo, você será cuidado pelos médicos da pesquisa e pela equipe técnica da enfermaria, 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 ao pesquisador 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 ao pesquisador responsável. Neste caso, o pesquisador 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 de familiar ou responsável legal

Assinatura do pesquisador

ANEXOII - ESCALA BREVE DE AVALIAÇÃO PSIQUIÁTRICA (BPRS)

INSTRUÇÕES PARA A PONTUAÇÃO

A escala consiste de 18 itens. O entrevistador deve julgar as condições do paciente no momento da entrevista, conforme avalia a presença e o grau dos itens individuais.

Os seis itens seguintes, entretanto, devem ser avaliados tomando-se por base as condições do paciente nos últimos três dias: **2** (ansiedade psíquica), **10** (hostilidade), **11** (desconfiança), **12** (alucinações), **15** (conteúdo do pensamento incomum) e **16** (afeto embotado ou inapropriado). Em caso de dúvida, o entrevistador deve solicitar informações do pessoal da enfermagem ou dos familiares.

A duração da entrevista não deve ser superior a **30 minutos**. Em princípio, a técnica da entrevista não é diferente da entrevista clínica tradicional. O paciente não deve ser pressionado e deve, tanto quanto possível, ter liberdade para explicar sua situação em suas próprias palavras. O entrevistador não deve se preocupar se ocorrerem interrupções espontâneas, visto que estas representam uma característica importante da observação.

A fim de evitar a influência das variações diurnas da sintomatologia, a avaliação sempre deve ocorrer em um horário fixo, por exemplo, entre **8 e 9 horas da manhã**. A escala é basicamente quantitativa; foi construída com o único propósito de se avaliar o quadro clínico atual, não devendo ser considerada como um instrumento diagnóstico. Quando a escala é aplicada em avaliações repetidas (semanalmente), cada avaliação deve ser independente das demais. Desta forma, o entrevistador deve evitar verificar ou recordar as avaliações anteriores, bem como não deve perguntar ao paciente sobre eventuais mudanças que ocorreram desde a última entrevista; em vez disso, deve elucidar as condições do paciente durante os três dias precedentes.

Para todos os itens, considera-se que cada grau da escala contém os graus inferiores, por exemplo, o **grau 3** de uma escala inclui as condições especificadas nos

graus **2 e 1** desta mesma escala. A condição de **normalidade** corresponde sempre ao grau **0**.

O glossário que se segue descreve os critérios para a avaliação.

BPRS

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 idéias 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)

Este item compreende os distúrbios do processo de pensamento, desde certa imprecisão na expressão verbal até produções verbais completamente desorganizadas.

0. Ausência de desorganização conceitual

1. O pensamento é caracterizado por uma certa imprecisão, mas a fala não é gramaticalmente inusal.
2. Distúrbio moderado do pensamento. As palavras podem estar ligadas através de uma forma gramaticalmente inusal 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.

5 - Auto-depreciação e sentimentos de culpa

Este item compreende a diminuição da auto-estima, com sentimentos de culpa.

0. Ausência de auto-depreciação e sentimentos de culpa.

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.
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.
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.
4. Os sentimentos de culpa são firmemente mantidos e resistem a qualquer argumentação, de modo que se converteram em idéias paranóides.

Item

Definições

06 – Ansiedade

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.

- 0. Quando o paciente não está nem mais nem menos propenso que o habitual a experimentar concomitantes somáticos de estados de ansiedade.
- 1. Quando o paciente ocasionalmente apresenta leves manifestações, como sintomas abdominais, sudorese ou tremores. Entretanto, a descrição desses sintomas é vaga e questionável.
- 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.
- 3. Os concomitantes emocionais dos estados subjetivos de ansiedade são acentuados e, às vezes, muito preocupantes.
- 4. Os concomitantes fisiológicos dos estados subjetivos de ansiedade são numerosos, persistentes e frequentemente incapacitantes.

07 - Distúrbios motores específicos

Este item compreende os graus variáveis de comportamento motor bizarro, que vai desde certa excentricidade na postura até a agitação catatônica severa.

- 0. Ausente.
- 1. Leve ou de presença duvidosa durante a entrevista.
- 2. Moderada. Presente durante a maior parte da entrevista.
- 3. Severa. Anormalidades motoras contínuas. Podem ser interrompidas.
- 4. Extremamente severa. Anormalidades motoras persistentes e incontrolláveis. Entrevista difícil.

08 - Auto-estima exagerada

Este item compreende graus variáveis de exagero da auto-estima, variando desde uma acentuada autoconfiança ou presunção, até os delírios de grandeza grotescos.

- 0. Auto-estima normal.
- 1. Auto-estima aumentada levemente ou de maneira duvidosa, como por exemplo: ocasionalmente superestima suas próprias capacidades habituais.
- 2. Auto-estima moderadamente aumentada. Por exemplo, superestima mais constantemente suas próprias capacidades habituais ou insinua possuir capacidades incomuns.
- 3. Idéias acentuadamente irreais, como por exemplo, de que tem habilidades, poderes ou conhecimentos (científicos, religiosos, etc.) extraordinários, mas pode, por breves períodos ser corrigido.
- 4. Idéias de grandeza que não podem ser corrigidas.

09 – Humor Deprimido

Este item compreende tanto a comunicação verbal como a não verbal de tristeza, depressão, desânimo, desamparo e desesperança.

10 – Hostilidade

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.

11 – Desconfiança

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.

Item

12 – Alucinações

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).

0. Humor neutro.

1. O paciente indica vagamente que está mais desanimado e deprimido que o habitual.
2. Quando o paciente está mais claramente preocupado com vivências desagradáveis, embora ainda não esteja se sentindo desamparado ou desesperançado.
3. O paciente exhibe sinais não verbais claros de depressão e/ou às vezes sente-se dominado pelo desamparo ou desesperança.
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.

0. Ausência de sinais de impaciência, irritabilidade, crítica ou hostilidade.

1. Esteve um pouco impaciente ou irritável, mas o controle foi mantido.
2. Esteve moderadamente impaciente ou irritável, mas tolerou as provocações.
3. Esteve verbalmente hostil, faz ameaças e quase chegou a ser fisicamente destrutivo, mas ainda pôde ser acalmado.
4. Extremamente hostil, com violência física manifesta. Fisicamente destrutivo.

0. Ausente.

1. Vagas idéias 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 idéias de referência ou delírios.
2. Idéias 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”.
3. Delírios com alguma sistematização. Reassseguramento difícil.
4. Delírios paranóides sistematizados, floridos, de perseguição. Correção impossível.

Definições

0. Ausente.

1. Em grau leve ou de presença duvidosa. Vivências alucinatórias hipnagógicas ou vivências alucinatórias elementares isoladas (ouvir sons, ver luzes).
2. Alucinações ocasionais, mas plenamente desenvolvidas (ouvir vozes, ver formas), que não afetam o comportamento.
3. Alucinações ocasionais que influenciam o comportamento.
4. Mais ou menos constantemente absorto em vivências alucinatórias.

13 - Retardo psicomotor

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.

14 - Falta de cooperação

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.

15. Conteúdo Incomum do Pensamento

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 idéias delirantes. Observe que os “delírios de grandeza” são assinalados no item 8 (auto-estima 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.

- 0. Atividade verbal normal, atividade motora normal, com expressão facial adequada.
- 1. Velocidade de conversação duvidosa ou levemente reduzida e expressão facial duvidosa ou levemente diminuída.
- 2. Velocidade de conversação claramente reduzida, com pausas; gestos reduzidos e movimentação lenta.
- 3. A entrevista é claramente prolongada devido às longas latências e respostas curtas; todos os movimentos estão muito lentos.
- 4. A entrevista não pode ser completada; o retardo se aproxima de (e inclui) estupor.
- 0. Atitude cooperativa natural.
- 1. Excessivamente formal e reservado na situação de entrevista. Responde um pouco resumidamente.
- 2. Resistência moderada. Responde evasivamente ou opõe-se a determinadas perguntas. Atitude acentuadamente hostil para com o entrevistador.
- 3. Resistência pronunciada. Responde inapropriadamente ou recusa-se a responder. Atitude abertamente hostil. Entrevista completa não é possível.
- 4. Entrevista impossível. O paciente recusa-se a permanecer na situação de entrevista.
- 0. Ausente
- 1. Grau leve ou presença duvidosa (p.ex. idéias supervalorizadas).
- 2. Grau moderado (p.ex., idéias com alguma qualidade delirante, mas ainda se constituindo em uma vivência do tipo “como se”).
- 3. Os delírios delimitam a maior parte do conteúdo do pensamento e ocasionalmente influenciam o comportamento.
- 4. Delírios subjugantes delimitam o conteúdo do pensamento e o comportamento.

16 - Afeto embotado ou inapropriado

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.

Item

17 - Agitação psicomotora

Este item compreende o aumento no nível da atividade psicomotora.

0. Reações e envolvimento emocionais inapropriados.

- 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.
- 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).
- 3.** Emocionalmente indiferente e apático, mesmo em relação aos amigos íntimos e à família.
- 4.** Emocionalmente ausente, ou então os afetos manifestados são grosseiramente inapropriados, sem qualquer motivação para o contato humano.

Definições

0. Atividade motora normal. Expressão facial adequada e atividade verbal normal.

- 1.** Atividade motora duvidosa ou levemente aumentada; por exemplo, expressão facial vívida ou certa loquacidade.
- 2.** Atividade motora moderadamente aumentada; por exemplo, gestos vívidos ou grande loquacidade ou fala em voz alta e rapidamente.
- 3.** Atividade motora claramente excessiva, movimentando-se durante a maior parte do tempo. Levanta-se uma ou várias vezes durante a entrevista. Fuga de idéias. Dificuldade para compreendê-lo.
- 4.** Constante e incansavelmente ativo. Fala desintegrada. Comunicação significativa impossível.

18 - Desorientação e confusão

Este item compreende os graus de turvação da consciência, com redução ou perda de orientação no tempo e/ou quanto a dados pessoais.

0. O paciente está completamente orientado no tempo, no espaço, e quanto aos dados pessoais.
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.
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.
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.
4. Está completamente desorientado no tempo e/ou no espaço, e/ou quanto aos dados pessoais.

* Adaptação à realidade brasileira. No original, “estações do ano”.

ANEXO III- FOLHA DE RESPOSTA DA ESCALA BREVE DE AVALIAÇÃO PSQUIÁTRICA (BPRS)

Paciente: _____ Data: _____

BPRS

ITEM	PONTOS
01 - Preocupações somáticas	
02 - Ansiedade psíquica	
03 - Retraimento emocional	
04 - Desorganização conceitual	
05 - Auto-depreciação e sentimentos de culpa	
06 – Ansiedade	

07 - Distúrbios motores específicos	
08 - Auto-estima exagerada	
09 – Humor Deprimido	
10 – Hostilidade	
11 – Desconfiança	
12 – Alucinações	
13 - Retardo psicomotor	
14 - Falta de cooperação	
15. Conteúdo Incomum do Pensamento	
16 - Afeto embotado ou inapropriado	
17 - Agitação psicomotora	
18 - Desorientação e confusão	
TOTAL	

ANEXO IV- POSITIVE AND NEGATIVE SYNDROMES SCALE (PANSS)

INSTRUÇÕES PARA A PONTUAÇÃO

Instruções: Circule o grau apropriado para cada dimensão após determinada entrevista clínica. Remeta-se ao manual de avaliação para os itens definição, descrição pontos de ancoragem e o procedimento de contagem. 1- Ausente, 2- mínimo, 3- leve, 4- moderado, 5- moderadamente grave, 6- grave, 7- extremamente grave.

N1. Embotamento do afeto: Capacidade de resposta emocional diminuída caracterizada por uma redução da expressão facial, na modulação de sentimentos e na comunicação gestual. Bases de avaliação: observação de manifestações físicas de afeto ou tom e resposta emocional durante a entrevista.

1. Ausente – Definição não se aplica.
2. Mínimo – Patologia questionável. Poderá situar-se no limite extremo da normalidade.
3. Ligeiro – Mudanças na expressão facial e na comunicação gestual parecem forçadas, artificiais ou ter falta de modulação.

4. Moderado – Leque reduzido de expressões faciais e poucos gestos expressivos dão ao doente uma aparência enfadonha.
5. Moderado/grave – O afecto é geralmente “raso”, com apenas algumas alterações na expressão facial e comunicação gestual pobre.
6. Grave – Acentuada deficiência de emoções exibidas durante a maior parte do tempo. Poderão existir disfunções afectivas extremas não moduladas, como agitação, raiva ou riso incontrolável inapropriado.
7. Extremamente grave – Mudanças na expressão facial e evidência de comunicação gestual estão virtualmente ausentes.

N2. Passividade emocional: Falta de interesse, envolvimento e compromisso afetivo nos acontecimentos da vida. Bases de avaliação: relatórios de funcionamento do pessoal médico ou família e observação de comportamentos interpessoais durante a entrevista.

1. Ausente – Definição não se aplica.
2. Mínimo – Patologia questionável. Poderá situar-se no limite extremo da normalidade.
3. Ligeiro – Doente revela ter falta de iniciativa e ocasionalmente poderá mostrar falta de interesse nos acontecimentos que o rodeiam.
4. Moderado – O doente está geralmente distanciado emocionalmente do seu meio e dos seus desafios mas, encorajado, poderá comprometer-se.
5. Moderado/grave – O doente está claramente distanciado emocionalmente das pessoas e dos acontecimentos do seu meio, resistindo a todos os esforços de compromisso. O doente parece distante, dócil, e sem propósitos, podendo estar envolvido na comunicação pelo menos se esta for breve e tender para a satisfação das necessidades pessoais, algumas vezes com assistência.
6. Grave – Deficiência acentuada de interesse e comprometimento emocional, resulta na limitação nas conversas mantidas com os outros e rejeição frequente das funções pessoais, para o que o doente requer supervisão.
7. Extremamente grave – O doente não está quase nada envolvido e comunicativo, e recusa as necessidades pessoais como resultado de uma profunda falta de interesse e compromisso emocional.

N3. Déficit de relacionamento: Falta de empatia interpessoal, de abertura na conversação, de interesse, de envolvimento com o entrevistador e ensinamentos. Isto é evidenciado por uma distância interpessoal e uma comunicação verbal e não verbal reduzida. Bases de avaliação: comportamento interpessoal durante a entrevista.

1. Ausente – Definição não se aplica.
2. Mínimo – Patologia questionável. Poderá situar-se no limite extremo da normalidade.
3. Ligeiro – Conversa caracterizada por um tom constrangido ou artificial. Poderá faltar-lhe profundidade emocional ou ter tendência para se manter num plano impessoal ou intelectual.
4. Moderado – O doente está tipicamente no ar, evidenciando uma clara distância interpessoal. Poderá responder às questões mecanicamente, mostrar aborrecimento ou mostrar desinteresse.
5. Moderado/grave – Falta de envolvimento óbvio que impede claramente a produtividade da entrevista.
6. Grave – O doente está muito indiferente, evidenciando uma distância interpessoal acentuada. As respostas são superficiais e os indícios de envolvimento não verbal são poucos. O contato do olhar e facial é frequentemente evitado.

7. Extremamente grave – A falta de envolvimento do doente com o entrevistador é total. O doente parece que está completamente indiferente e evita constantemente a interação verbal e não verbal durante a entrevista.

N4. Diminuição da interação social/apatia: Diminuição do interesse e iniciativa na interação social devido a passividade, apatia, falta de energia e vontade. Isto conduz a envolvimento interpessoais reduzidos e rejeição de atividades do quotidiano. Bases de avaliação: relatórios relativos ao comportamento social, do pessoal médico ou família.

1. Ausente – Definição não se aplica.
2. Mínimo – Patologia questionável. Poderá situar-se no limite extremo da normalidade.
3. Ligeiro – Doente revela ocasionalmente interesse nas atividades sociais, mas tem pouca iniciativa. Habitualmente compromete-se se os outros derem o primeiro passo.
4. Moderado – A passividade é acompanhada da maior parte das atividades sociais, mas de um modo mecânico e desinteressado. Tende a retroceder para o seu background.
5. Moderado/grave – Participa passivamente em apenas um reduzido número de atividades e revela um interesse ou iniciativa praticamente inexistente. Geralmente passa pouco tempo com os outros.
6. Grave – Tende para a apatia e isolamento, participando muito raramente nas atividades sociais e ocasionalmente negligenciando as necessidades pessoais. Com contatos sociais pouco espontâneos.
7. Extremamente grave – Profundamente apático, isolado socialmente e revela descuido pessoal.

N5. Dificuldade de pensamento abstrato: Pouca capacidade de pensar de um modo abstrato e simbólico evidenciando dificuldade de classificação, generalização, e em ultrapassar o pensamento concreto ou egocêntrico na execução de tarefas que envolvam solução de problemas. Bases de avaliação: resposta a questões durante a entrevista relativas à interpretação de comparações, de provérbios e que envolvem o confronto dos campos abstrato e concreto.

1. Ausente – Definição não se aplica.
2. Mínimo – Patologia questionável. Poderá situar-se no limite extremo da normalidade.
3. Ligeiro – Tende a proceder a interpretações literais e personalizadas dos provérbios mais difíceis, poderá ter alguns problemas com conceitos que são ligeiramente abstratos ou com um relacionamento superficial à realidade concreta.
4. Moderado – Recorre frequentemente a uma análise concreta. Tem dificuldade na interpretação da maior parte dos provérbios e algumas categorias. Tende a distrair-se com aspectos funcionais e características salientes.
5. Moderado/grave – Recorre principalmente ao pensamento concreto, exibindo dificuldade na interpretação da maior parte dos provérbios e muitas categorias.
6. Grave – Incapaz de atingir o sentido abstrato de qualquer provérbio ou expressão figurativa e consegue fazer comparações apenas nas classificações mais simples. O pensamento é ou vazio ou está restringido aos aspectos funcionais, factos evidentes e interpretação idiossincrática.
7. Extremamente grave – Capaz de recorrer unicamente ao pensamento concreto. Não mostra qualquer compreensão de provérbios, metáforas comuns ou comparações e categorias simples. Mesmo os atributos evidentes e funcionais não servem como base de classificação. Esta forma de avaliação pode aplicar-se aos que não conseguem interagir mesmo nos limites mínimos, com o examinador devido a uma acentuada diminuição cognitiva.

N6. Falta de espontaneidade e de fluidez na conversação: Redução na fluência normal na conversação associada a apatia, falta de vontade e uma postura defensiva ou uma deficiência cognitiva. Isto é manifestado por uma diminuição na fluência e produtividade do processo verbal e interacional. Bases de avaliação: processos de cognição verbal observados durante a entrevista.

1. Ausente – Definição não se aplica.
2. Mínimo – Patologia questionável. Poderá situar-se no limite extremo da normalidade.
3. Ligeiro – Conversa demonstra pouca iniciativa. As respostas do doente tendem a ser breves e circulares, exigindo da parte do entrevistador perguntas concretas e conducentes a um objetivo.
4. Moderado – Conversa pouco fluente, parece irregular e com hesitações da parte do doente. Perguntas conducentes a um objetivo tornam-se necessárias para induzir respostas adequadas e prosseguir com a conversa.
5. Moderado/grave – O doente mostra uma acentuada falta de espontaneidade e abertura, respondendo às questões do entrevistador com apenas uma ou duas frases.
6. Grave – As respostas do doente são limitadas a algumas palavras ou frases curtas visando evitar ou dificultar a comunicação, como resultando a conversa é seriamente dificultada e a entrevista muito pouco produtiva.
7. Extremamente grave – O resultado da comunicação verbal resume-se na maior parte das vezes a pronúncias ocasionais impossibilitando a conversa.

N7. Pensamento estereotipado: Decréscimo de fluência espontaneidade e flexibilidade tal com aparece no pensamento rígido, repetitivo e pobre. Bases de avaliação: processos verbais cognitivos observados durante a entrevista.

1. Ausente – Definição não se aplica.
2. Mínimo – Patologia questionável. Poderá situar-se no limite extremo da normalidade.
3. Ligeiro – Alguma rigidez manifestada em atitudes ou crenças. O doente poderá recusar por em consideração possibilidades alternativas ou ter dificuldade em mudar de uma ideia para outra.
4. Moderado – A conversa circula em torno de um tema recorrente resultando na dificuldade em mudar de tema.
5. Moderado/grave – Pensamento rígido e repetitivo ao ponto da conversa da conversa se limitar a dois ou três tópicos dominantes apesar do esforço do entrevistador.
6. Grave – Repetição incontrolada de exigências. Afirmações, ideias ou questões que perturbam gravemente a conversa.
7. Extremamente grave – O pensamento, o comportamento e a conversa dominados por uma repetição constante de ideias fixas ou frases limitadas que conduzem a uma grande rigidez, falta de oportunidade e restrição da capacidade comunicativa do doente.

Tipo sintomatológico:

Positivo (3 ou mais sintomas com o escore > ou = 4 na escala positiva e menos de 3 sintomas com escore > ou = 4 na escala negativa);

Negativo (3 ou mais sintomas com o escore > ou = 4 na escala negativa e menos de 3 sintomas com escore > ou = 4 na escala positiva);

Misto (3 ou mais sintomas com escore > ou = em ambas as escalas);

Nenhum tipo (quando não se aplicam os critérios anteriores).

ANEXO V- FOLHA DE RESPOSTA DA ESCALA POSITIVE AND NEGATIVE SYNDROMES SCALE (PANSS)

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 Positiva: _____	1	2	3	4	5	6	7
Número de sintomas avaliados > 3 ____	1	2	3	4	5	6	7

ANEXO VI- ARTIGO POTENCIAIS EVOCADOS AUDITIVOS E ESTADOS MENTAIS DE RISCO PARA PSICOSE

Formatado de acordo com a Revista Brasileira de Psiquiatria

Potenciais evocados auditivos e estados mentais de risco para psicose

Juliana Silva de Almeida¹, Ana Cláudia Mirândola Barbosa Reis³, Jaime Eduardo Cecílio Hallak^{1,2}, João Paulo Machado-de-Sousa^{1,2}

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

² Instituto Nacional de Medicina Translacional, CNPq - Brasil

³ Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Ribeirão Preto da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - Brasil

Autor correspondente:

João Paulo Machado-de-Sousa

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

Av. Bandeirantes, 3900, Monte Alegre

Ribeirão Preto, SP

CEP 14048-900

Brasil

Phone: (55 16) 3602-2853

E-mail: joaopmachado@usp.br

RESUMO

INTRODUÇÃO: A esquizofrenia é caracterizada por déficits cognitivos e os tratamentos farmacológicos apresentam limitações, visto que os sintomas negativos e cognitivos não respondem às medicações. Buscas de novas alternativas têm sido realizadas, com novos tratamentos ou identificação precoce dos indivíduos em estados mentais de risco para psicose (EMRP). Alguns autores sugerem que os potenciais evocados auditivos (PEA) podem atuar como marcadores fisiopatológicos.

OBJETIVO: Realizar uma revisão sistemática de artigos que investigaram PEA em EMRP. **MÉTODO:** Foram realizadas buscas no PubMed, PsycINFO, LILACS e SciELO utilizando-se os termos: "*auditory evoked potential*", "*at risk*"; "*auditory potential*", "*at risk*"; "*evoked auditory potential*", "*at risk*"; "*evoked auditory potential*", "*at risk*"; "*evoked auditory potential*", "*ultra-high risk*"; e "*evoked auditory potential*", "*ultra high risk*". **RESULTADOS:** Foram selecionados 15 artigos. Os estudos utilizaram diferentes instrumentos e classificações para a identificação dos indivíduos em risco e os PEA mais investigados foram MMN, P300 e P50. Todos os estudos descreveram redução de amplitude nos PEA. Os resultados disponíveis sobre latência, investigada em apenas seis estudos, foram inconclusivos. **CONCLUSÃO:** Existem resultados consistentes de redução de amplitude em pacientes EMRP, porém, os dados encontrados em relação à latência são inconclusivos. Com novos estudos, os PEA podem vir a servir como biomarcadores para o risco de psicose.

PALAVRAS – CHAVE: EEG, estados mentais de risco, potenciais evocados auditivos, psicose

INTRODUÇÃO

A esquizofrenia se caracteriza pela desorganização de diversos processos mentais, incluindo déficits em atenção, memória, resolução de problemas e habilidades motoras, sensoriais e perceptuais^{1,2}. Os sintomas característicos da doença geralmente são divididos em positivos, como alucinações, delírios, comportamento desorganizado e agitado, e negativos, que incluem diminuição da compreensão, avolição e anedonia³.

O transtorno tem sido tratado com antipsicóticos, também conhecidos como neurolépticos, que atuam principalmente através do bloqueio de receptores de dopamina, reequilibrando o sistema de neurotransmissão dopaminérgica⁴. Entretanto, os tratamentos farmacológicos atuais apresentam limitações, visto que os sintomas negativos e cognitivos não respondem aos antipsicóticos disponíveis como os sintomas positivos⁵.

Assim, os pesquisadores têm buscado novas alternativas para controlar a doença, seja através de novos tratamentos ou da identificação precoce dos indivíduos em estado mental de risco para psicose, visto que a longa duração da doença pode dificultar a interpretação dos achados neurobiológicos e o uso a longo prazo de antipsicóticos pode ter efeitos profundos na neuroquímica do cérebro e possivelmente na morfologia, também⁶.

A identificação precoce desses indivíduos pode levar a um tratamento anterior e, assim, retardar o início da psicose e até impedir episódios psicóticos, evitando o declínio psicossocial e progressão da doença^{7,8}.

Estudos recentes apontaram um melhor prognóstico e desfecho da esquizofrenia quando há a intervenção precoce, visto que os indivíduos que posteriormente

desenvolvem esquizofrenia parecem exibir déficits cognitivos, motores e sociais desde muito antes do claro estabelecimento do transtorno⁷.

Na busca por melhores métodos para avaliar e identificar indivíduos em estados mentais de risco para o desenvolvimento de psicose, uma variedade de instrumentos têm sido utilizados⁵, baseados sobretudo em três critérios: histórico familiar de esquizofrenia, sintomas psicóticos breves ou atenuados e isolamento social.

Dois dos principais instrumentos utilizados para esse propósito são a *Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States (CAARMS)*⁹ e *Based on the Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms (BSABS)*¹⁰. Os pesquisadores ainda não entraram em um consenso para classificar os indivíduos nestes estados, mas as classificações mais comumente utilizadas são *high-risk (HR)*, *at-risk mental states (ARMS)*, *ultra high risk (UHR)*, e *first episode psychosis (FEP)*.

Paula et al. (2015) sugerem que o nível de cognição pode atuar como um marcador fisiopatológico da doença pelo fato de o comprometimento cognitivo estar associado ao nível do funcionamento social de pacientes esquizofrênicos. Os potenciais evocados auditivos (PEA) permitem a avaliação dos processos sensoriais, perceptivos e cognitivos e podem vir a ser utilizados como biomarcadores eletrofisiológicos da esquizofrenia^{11,12}.

Os PEAs são medidos de acordo com sua amplitude, frequência, latência e variação de intensidade sonora utilizando-se o paradigma auditivo *oddball*, que consiste na discriminação de uma frequência ou estímulo raro (estímulo-alvo) entre outras frequências ou estímulos que se repetem (não-alvo). As medidas de PEAs são registradas através de eletroencefalograma e referem-se às mudanças elétricas que ocorrem nos sistemas auditivos periférico e central em resposta a um estímulo acústico

ou elétrico e permitem a observação objetiva do processamento da informação no tempo, em milissegundos¹³.

Aumentos de latência e reduções de amplitude, comumente encontrados na esquizofrenia e em outros transtornos neuropsiquiátricos¹⁴, sugerem a presença de déficits de sincronização geral e podem estar relacionados a prejuízos na alocação da atenção¹³.

Estudos recentes têm mostrado que, além dos pacientes com esquizofrenia já diagnosticada, indivíduos em estados mentais de risco para psicose apresentam prejuízos semelhantes aos dos pacientes – embora de menor intensidade - muito antes da instalação de um transtorno psicótico^{15,16}.

Os PEAs podem ser negativos ou positivos e são diferenciados pela forma de apresentação do estímulo e a duração do mesmo. A avaliação refere-se à habilidade de filtrar e diferenciar estímulos importantes ou relevantes dentre outros pouco importantes ou irrelevantes¹⁴. Os três PEAs mais citados na literatura para avaliações neurológicas mais precisas são o P300, P50, e MMN.

Além destes, *mismatch negativity* (MMN) é um potencial evocado auditivo utilizado como indicador de processos pré-atencionais, pois não é necessário que o sujeito mantenha atenção direta para os estímulos apresentados¹⁷. É gerado sempre que o sistema auditivo detecta um som desviante em relação a um estímulo auditivo padrão repetitivo e é registrado enquanto a atenção do paciente é dirigida a outra tarefa como, por exemplo, ler ou assistir a um vídeo¹⁸.

Estudos recentes realizados em grupos de pacientes esquizofrênicos mostraram uma menor amplitude do MMN e esse resultado pode indicar uma alteração na memória sensorial auditiva¹⁷. A amplitude de MMN em pacientes com esquizofrenia pode estar

correlacionada com o volume do córtex auditivo primário e vários estudos mostraram correlações entre os sintomas negativos e a amplitude do MMN¹⁹.

Semelhante ao MMN, o P300 é gerado através da identificação de um estímulo diferente que é intercalado entre estímulos que são apresentados de uma forma padrão. O P300 envolve a atenção dirigida, a discriminação e a memória de trabalho¹⁸. Normalmente, é evocado de forma consciente em uma tarefa de discriminação entre dois estímulos sonoros diferentes entre si, um apresentado de forma freqüente e outro ocorrendo raramente e de forma aleatória. O sujeito avaliado deve responder dirigindo sua atenção apenas ao estímulo-alvo e em menor número entre os estímulos frequentes (paradigma *oddball*). As anormalidades no P300 são descritas em termos de atraso de latência e/ou redução de amplitude¹³.

Tanto latência aumentada como amplitudes reduzidas de P300 auditivos, visuais, e somatossensitivos já foram observadas em grupos de pacientes esquizofrênico¹⁴. Assim como ocorre no caso do MMN, o P300 também demonstra claras alterações na população esquizofrênica, como redução na amplitude e/ou o prolongamento da latência, no entanto, o efeito de redução da amplitude é mais forte no MMN²⁰.

Finalmente, o P50 utiliza repetição de cliques sonoros, com intervalos de 500 milissegundos. Em indivíduos normais, a amplitude do P50 é maior em resposta ao primeiro clique do que ao segundo, enquanto que nos pacientes esquizofrênicos não há essa diferenciação entre os cliques apresentados, podendo indicar uma ausência de mecanismos inibitórios e seletivos relacionados à atenção¹⁴.

Ainda não há um consenso sobre qual PEA seja mais efetivo na avaliação, nem uma padronização de instrumento para identificação dos indivíduos em estado mental de risco para psicose. Por isso, nossa proposta foi realizar uma revisão sistemática da literatura disponível sobre todos os potenciais evocados auditivos já

utilizados nessa população. Especificamente, buscamos descrever e discutir as alterações encontradas e os métodos utilizados para a avaliação e classificação desses indivíduos.

OBJETIVO

Geral

Fazer uma revisão sistemática de artigos que investigaram PEA em grupos considerados em risco para o desenvolvimento de psicose e esquizofrenia.

Específicos

- Analisar resultados sobre amplitude e latência dos potenciais investigados
- Descrever os métodos e instrumentos utilizados na categorização de estados mentais de risco para psicose
- Descrever as características relativas às amostras e métodos utilizados nesta área de pesquisa

MÉTODOS

Busca e seleção de artigos

As seguintes combinações de termos de pesquisa foram utilizadas para buscar artigos relevantes para o tema proposto: (1) *"auditory evoked potential" AND "at risk"*; (2) *auditory potential AND "at risk"*; (3) *"evoked auditory potential" AND "at risk"*; (4) *evoked auditory potential AND "at risk"*; (5) *evoked auditory potential AND "ultra-high risk"*; e (6) *evoked auditory potential AND ultra high risk*.

As buscas foram realizadas nas bases de dados *PubMed*, *PsycINFO*, *LILACS* e *SciELO*.

Foram incluídos somente artigos empíricos descrevendo estudos que avaliaram indivíduos em risco para o desenvolvimento de esquizofrenia e psicose e que utilizaram

PEA em humanos. Artigos que incluíssem apenas pacientes já diagnosticados com psicose, resultados de neuroimagem, estudos genéticos e revisões, cartas ao editor e editoriais foram excluídos. Como não havia nenhuma revisão anterior sobre o tema, não estabelecemos limite de tempo de publicação dos artigos, tendo sido incluídos artigos publicados entre 1999 e 2014.

RESULTADOS

Artigos selecionados

As buscas retornaram um total de 92 artigos relacionados ao tema da revisão, sendo todos eles identificados através do indexador *PubMED*.

Após leitura dos resumos e de texto integral, foram excluídos 85 dos artigos inicialmente identificados. O exame das listas de referências dos sete artigos que cumpriram os critérios de inclusão forneceu oito referências adicionais que também foram incluídas na revisão, totalizando 15 estudos. A Figura 1, abaixo, apresenta o fluxograma de busca e seleção dos artigos incluídos na revisão.

Figura 1. Fluxograma de busca e seleção de artigos de acordo com o modelo proposto pela *Preferred Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).

Amostras

Os 15 estudos descritos nos artigos selecionados incluíram um total de 996 indivíduos, sendo 598 homens e 398 mulheres. Além disso, foram avaliados 609 indivíduos saudáveis nos vários grupos controle, sendo 328 homens e 281 mulheres.

Não houve critérios claramente definidos relacionados à inclusão de voluntários em tratamento medicamentoso nos estudos revisados. Em sete artigos, os indivíduos avaliados estavam em uso de antipsicóticos e/ou drogas antidepressivas^(11;6;16; 21;22;23;24), em seis estudos não estavam em uso de nenhum medicamento^(25; 26;19; 12; 27; 7) e outros dois não forneceram tais informações^(28; 8).

Tabela 1. Potenciais evocados auditivos avaliados em indivíduos em uso de medicação.

PEA	P300/MMN	P50	MMN	P300
N	1	1	1	4

Tabela 2. Potenciais evocados auditivos avaliados em indivíduos sem uso de medicação.

PEA	P300/MMN	P50	MMN	P300
N	1	1	2	2

Instrumentos e classificações

Os artigos selecionados utilizaram diferentes instrumentos para a identificação de estados mentais de risco para o desenvolvimento de esquizofrenia e psicose. A Tabela 3 apresenta os instrumentos utilizados em cada artigo revisado.

Tabela 3. Instrumentos utilizados pelos autores dos artigos analisados

Instrumento	Autores que utilizaram o instrumento
Comprehensive Assessment of At-Risk Mental State (CAARMS)	Atkinson et al., 2012; Higuchi et al., 2013; Myles-Worsley et al., 2004; Bramon et al., 2008; Fusar-Poli et al., 2011.
Based on the Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms (BSABS)	Frommann et al., 2008; Brockhaus-Dumke et al., 2008; Brockhaus-Dumke et al., 2008.
Structured Interview for Prodromal Symptoms (SIPS)	Perez et al., 2014; Tricht et al., 2010
Thought/Perception Diagnostic Interview Schedule (TP-DIS)	Hsieh et al., 2012
Early Recognition Inventory based on the retrospective assessment of the onset of schizophrenia (ERiraos)	Bodatsch et al., 1988
Psychosis Proneness Scales (PPS)	Nuchongsai et al., 1999
Attenuated Positive Symptom (APS); Scale of Positive Symptoms (SOPS)	Ozgurdal et al., 2008
Antipsychotic Tested in 'Prodromal Syndrome' (McGlashan et. Al., 2003)	Stelt et al., 2005

Como se deduz a partir da Tabela 3, não houve padronização nos instrumentos utilizados para a definição de estados mentais de risco. O mesmo foi verificado com relação à classificação dos indivíduos em estados mentais de risco nos vários estudos, como mostra a Tabela 4.

Tabela 4. Classificações utilizadas para identificação dos grupos de risco para psicose.

Classificação	Autores que utilizaram a classificação
High Risk (HR)	Myles-Worsley et al., 2004; Nuchongsai et al., 1999; Stelt et al., 2005; Bramon et al., 2008; Brockhaus-Dumke et al., 2008; Bodatsch et al.,

	2011; Perez et al., 2014
Ultra High-Risk (UHR)	Atkinson et al., 2010; Hsieh et al., 2012; Tricht et al., 2010
Prodromal State	Brockhaus-Dumke et al., 2005; Ozgurdal et al., 2008
At-Risk Mental State (ARMS)	Higuchi et al., 2013; Fusar-Poli et al., 2011
Early/Late Initial Prodromal State (EIPS/LIPS)	Frommann et al., 2008
Early/Broad At-Risk Mental States (E-BARS)	Hsieh et al., 2012

Potenciais evocados auditivos

Os PEAs investigados em cada estudo estão descritos na Figura 2. Dos 15 artigos selecionados, seis utilizaram apenas P300^(7; 16; 21; 19; 22; 24), quatro apenas MMN^(8; 28; 26; 25) e dois apenas P50^(27; 23). Outros dois artigos utilizaram P300 e MMN^(11; 12) e um utilizou P50 e MMN⁽⁶⁾.

Figura 2. Potenciais evocados investigados nos artigos revisados.

Todos os estudos descreveram alterações de amplitude nos PEAs, com voluntários em risco apresentando redução de amplitude em comparação com os grupos controle (24; 25; 23; 22; 26; 19; 21; 28; 16; 12; 6; 7;11; 8; 27). Em contraste, apenas seis artigos apresentaram resultados sobre latência, com descrição de aumento deste parâmetro no grupo em risco em um artigo⁽¹²⁾ e outros cinco com ausência de diferenças significativas entre o grupo experimental e o grupo controle^(11; 7; 6; 27,19). Os resultados de cada estudo são apresentados na Tabela 5, abaixo.

Com base nos resultados encontrados, quatro artigos sugerem que os potenciais evocados auditivos podem ser usados como biomarcadores de fase prodrômica da psicose^(12; 21; 7; 11).

Tabela 5. Potenciais evocados auditivos investigados e resultados encontrados em indivíduos em estados mentais de risco para psicose .

Autor	Amostra	PEAs Investigados	Resultados
Atkinson et al., 2012	FEP (5H/ 5M) UHR (10 H/ 20M)	P300, MMN	↓ Amplitude de MMN e P300 em UHR ↓↓ Amplitude de MMN e P300 em FEP Sem alteração em latência
Frommann et al., 2008	EIPS= 33H/ 17M LIPS 30H/ 20M	P300	↓ Amplitude em EIPLS ↓↓ Amplitude em LIPS Sem alteração em latência
Higuchi et al.,2013	ARMS (4H/ 13M) FEP (9H/ 11M) Crônico (6H/ 5M)	MMN	↓ Amplitude em ARMS ↓↓Amplitude em FEP ↓↓↓ Amplitude em Crônico
Hsieh et al., 2012	FEP (13H/ 19M) UHR (17H/ 13M) E-BARS (21H/ 16M)	P50, MMN	↓ Amplitude em E- BARS ↓↓ Amplitude em UHR ↓↓↓ Amplitude em FEP Sem alteração em latência
Myles-Worsley et al.,2004	HR (87)	P50	↓ Amplitude Sem alteração em latência
Nuchongsai et al.,1999	HR (20H/ 20M)	MMN e P300	↓ Amplitude ↑ Latência

Özgürdal et al., 2008	Prodrômico (39H/ 15M) FEP (23H/ 8M) Crônico (17H/ 10M)	P300	↓ Amplitude em Prodrômico ↓↓ Amplitude em FEP ↓↓↓ Amplitude em Crônico
Perez et al., 2014	CHR (15M/ 23H)	MMN	↓ Amplitude
Stelt et al., 2005	HR (4H/ 6M) Início de SQZ (8H/ 2M) Crônico (10H/ 4M)	P300	↓ Amplitude em HR ↓↓ Amplitude Início de SQZ ↓↓↓ Amplitude em Crônico
Bramon et al., 2008	35 HR (21H/ 14M)	P300	↓ Amplitude Sem alteração em latência
Brockhaus-Dumke et al., 2005	Pródromo (29H/ 14M) Crônicos (25H/ 6M)	MMN	↓ Amplitude em crônicos
Tricht et al., 2010	UHR+ NT (29H/ 14M) UHR+ T (13H/ 5M)	P300	↓ Amplitude em UHR+ NT ↓↓ Amplitude em UHR+ T
Brockhaus-Dumke et al., 2008	HR (12H/ 6M) PP (18H/ 3M) FEP (30H/ 16M) Crônicos (18H/ 2M)	P50	↓ Amplitude em FEP ↓↓ Amplitude em HR ↓↓↓ Amplitude em PP ↓↓↓↓ Amplitude em Crônicos

Bodatsch et al., 2011	At- Risk (41H/ 21M) FEP (26H/ 7M)	MMN	↓ Amplitude em At- Risk ↓↓ Amplitude em FEP
Fusar-Poli et al., 2011	ARMS (24H/ 15M)	P300	↓ Amplitude

UHR = ultra high risk; ARMS = at risk mental states; EIPS = early initial prodromal symptoms; LIPS = late initial prodromal symptoms; FEP = first episode of psychosis; HR= high risk; CHR = clinical high-risk; E-BARS= early/broad at-risk mental states; UHR+NT= ultra high risk subjects without transition to psychosis; UHR+T = ultra high risk subjects with transition to psychosis; PP= prodromal patients with transition to psychosis.

DISCUSSÃO

Este estudo de revisão sistemática é, até onde verificamos, o primeiro a examinar artigos que avaliaram PEA em indivíduos em estados mentais de risco para psicose. Foram encontradas alterações de amplitude nos PEAs analisados (P50/ P300/ MMN) em todos os 15 artigos incluídos, tanto em grupos de risco como em pacientes já diagnosticados, em primeiro episódio ou crônicos, em contraste com apenas seis artigos que citaram resultados inconsistentes em relação à latência.

É possível que a redução da amplitude esteja ligada a uma baixa capacidade de discriminação dos estímulos, possivelmente refletindo déficits de atenção em indivíduos em estados mentais de risco comparados com voluntários saudáveis¹². Durante a análise dos artigos, foi possível verificar que essa redução aparece em menor proporção nos grupos de indivíduos em risco⁽⁷⁾ comparados com pacientes já diagnosticados com transtornos psicóticos, o que sugere que, apesar de atenuadas, existem alterações que já são detectáveis antes da instalação da psicose^(22; 8).

O P300 foi o potencial evocado mais estudado e, de maneira geral, os resultados encontrados são semelhantes aos que foram vistos em MMN e P50. No entanto, até o

momento, não foi encontrada nenhuma relação direta entre as alterações desses potenciais, o que sugere que possam refletir déficits distintos⁽¹¹⁾.

Hsieh et al. (2012) sugerem que as alterações em MMN não estejam diretamente ligadas com a evolução da doença e que podem ser detectadas em um estado pré-psicótico independentemente da gravidade clínica, por outro lado, afirma que os déficits em P50 podem variar de acordo com o estágio da doença. Quanto ao P300, alguns autores relacionam a redução da amplitude com um aumento da anedonia social⁽²²⁾ e sugerem que as características cognitivas e fisiopatológicas desses indivíduos estejam refletidas nos resultados desse potencial ⁽²¹⁾.

O P50 foi o menos explorado nos artigos analisados e, por se tratar de um potencial que exige que o indivíduo seja capaz de discriminar sons muito próximos, pode estar ligado a uma baixa capacidade de discriminação dos estímulos e déficit de atenção ⁽¹²⁾.

Em relação à latência, foram encontrados poucos artigos que apresentassem dados sobre esse parâmetro e os resultados foram inconsistentes. Existem dados que apontam um aumento da latência, em comparação a outros que relatam uma diferença não significativa em relação ao grupo controle^(19,15). É provável que o aumento na latência encontrado esteja também ligado a um déficit de atenção e ao atraso no processamento de informações ⁽²⁹⁾.

Alguns autores sugerem que há uma grande possibilidade dessas alterações de amplitude e latência estarem associadas a um aumento da vulnerabilidade à psicose^(24,19) e os autores de quatro dos artigos incluídos nesse estudo consideram a possibilidade de que os potenciais evocados auditivos possam ser usados como biomarcadores de fase prodrômica da psicose ^(21; 11; 7; 12).

Uma questão que merece consideração é se as alterações de PEA descritas têm relação com a etiologia da psicose ou são resultantes dela. Os indivíduos com sintomas psicóticos que tiveram transição para psicose apresentaram um desempenho inferior em testes cognitivos como memória, fluência verbal e processamento de informações em relação àqueles que não tiveram essa transição^(8; 22; 6). Alguns autores sugerem que essas diferenças podem indicar a progressão dos déficits de acordo com a gravidade e cronicidade da esquizofrenia^(7; 26).

Os artigos revisados apresentam algumas limitações dignas de nota. Por exemplo, a ausência de um critério padronizado para grupos em estados mentais de risco constitui um obstáculo em potencial para a comparação dos resultados dos diferentes estudos. Nossa revisão mostrou que os autores basearam sua definição dos grupos experimentais em instrumentos heterogêneos e que os sujeitos foram classificados, em sua maioria, como UHR e HR. Apesar destas variações metodológicas, todos os estudos apontaram redução na amplitude dos PEA investigados semelhantes àquelas observadas em pacientes com esquizofrenia⁽²³⁾.

Outra possível limitação importante é que os estudos não levaram em conta o uso de medicações pelos voluntários. Isso pode ter implicações diretas sobre os resultados apresentados nos artigos, já que muitos estudos mostram que o tratamento medicamentoso pode alterar os resultados de PEA⁽¹⁶⁾.

A revisão sistemática dos artigos sobre PEA mostra que existem resultados consistentes de redução de amplitude em pacientes em estados mentais de risco; porém, os dados encontrados até o momento em relação à latência são inconclusivos.

Os resultados disponíveis sugerem que os PEA possam ser biomarcadores efetivos para o risco de psicose, no entanto, estudos futuros deverão focar na busca de melhores resultados em relação às alterações de latência enquanto esforços conjuntos

devem ser feitos para padronizar os critérios e a nomenclatura de grupos de indivíduos em estados mentais de risco.

Deve-se considerar nos próximos estudos a interferência dos diferentes medicamentos que os indivíduos estejam utilizando no momento de realização dos exames de PEA e a possível relação entre as alterações encontradas e os resultados de estudos de neuroimagem.

REFERÊNCIAS

1. Durao, A. M., de Mello e Souza, M. C. & Miasso, A. I. (2005). Follow-up group for schizophrenic patients using Clozapine and their relatives: the participants' perception. *Rev Bras Enferm.* 58: 524-528.
2. Silva, R. C. B. (2006). Esquizofrenia: uma revisão. *Psicologia USP*, 17(4), 263-285. In *Psicologia USP*, vol. 17, pp. 263-285. Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, SAO PAULO.
3. Crow, T. J. (1980). Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? *Br Med J.* 280: 66-68.
4. Standaert D., Galanter J. M. (2009). Farmacologia da Neurotransmissão Dopaminérgica, in *Princípios de Farmacologia: A Base Fisiopatologia da Farmacoterapia*, eds Golan D. E., Tashjian A. H., Armstrong E. J., Armstrong A. W., editors. (Rio de Janeiro: Nova Guanabara), 166–185.
5. Paula, A. L. D., Hallak J. E. C., Oliveira, J. P. M., Bressan R. A., Sousa, J. P. M. (2015). Cognition in at-risk mental states for psychosis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* 57:199–208.
6. Hsieh, M. H., Shan, J. C. (2012). Auditory event-related potential of subjects with suspected pre-psychotic state and first-episode psychosis. *Schizophr Res.* 140(1-3): 243-9.
7. Frommann, I., Brinkmeyer, J. (2008). Auditory P300 in individuals clinically at risk for psychosis. *Int J Psychophysiol.* 70(3): 192-205.
8. Higuchi, Y., Sumiyoshi, T. (2013) Mismatch negativity and cognitive performance for the prediction of psychosis in subjects with at-risk mental state. *PLoS One.* 8(1): e54080.
9. Yung AR, Yuen HP, McGorry PD, Phillips LJ, Kelly D, Dell'Olio M, Francey SM, Cosgrave EM, Killackey E, Stanford C, Godfrey K, Buckby J. (2005). Mapping the onset of psychosis: the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States. *Aust N Z J Psychiatry.* Nov-Dec;39(11-12):964-71.

10. Gross, G., Huber, G., Klosterkötter, J., Linz, M., 1987. Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms (BSABS).Springer, Berlin Heidelberg Tokyo.
11. Atkinson, R. J., Michie P.T. (2012). Duration mismatch negativity and P3a in first-episode psychosis and individuals at ultra-high risk of psychosis. *Biol Psychiatry* 71(2): 98-104.
12. Nuchongsai, P., Arakaki, H. (1999). N2 and P3b components of the event-related potential in students at risk for psychosis. *Psychiatry Res.* 88(2): 131-41.
13. Reis, A. C. M. B. & Frizzo, A. C. F. (2012). Potencial evocado auditivo de longa latência. In *Tratado de audiologia*, vol. 1. ed. SANTOS, pp. 231-260, SAO PAULO.
14. Basile, F.H.L. (2000). Alterações eletrofisiológicas na esquizofrenia. *Rev Bras psiquiatr.* 22: 12-14.
15. Murphy, J. R., Rawdon, C. (2013). Reduced duration mismatch negativity in adolescents with psychotic symptoms: further evidence for mismatch negativity as a possible biomarker for vulnerability to psychosis. *BMC Psychiatry* 13: 45.
16. Ozgurdal, S., Gudlowski, Y. (2008). Reduction of auditory event-related P300 amplitude in subjects with at-risk mental state for schizophrenia. *Schizophr Res.* 105(1-3): 272-8.
17. Mondragon-Maya, A., Bernal-Hernandez, J., Yanez-Tellez, G. & Rodriguez-Agudelo, Y. (2011). [Mismatch Negativity (MMN) and schizophrenia: a revision]. *Actas Esp Psiquiatr* 39, 363-373.
18. Sevik, A. E., Anil Yagcioglu, A. E., Yagcioglu, S., Karahan, S., Gurses, N. & Yildiz, M. (2011). Neuropsychological performance and auditory event related potentials in schizophrenia patients and their siblings: a family study. *Schizophr Res* 130, 195-202.
19. Bramon, E., Shaikh, M., Broome, M., Lappin, J., Bergé, D., Day, F., Woolley, J., Tabraham, P., Madre, M., Johns, L., Howes, O., Valmaggia, L., Pérez, V., Sham, P., Murray, R. M., McGuire, P. (2008). Abnormal P300 in people with high risk of developing psychosis. *NeuroImage.* 41: 553–560.
20. Korostenskaja, M. & Kahkonen, S. (2009). What do ERPs and ERFs reveal about the effect of antipsychotic treatment on cognition in schizophrenia? *Curr Pharm Des* 15, 2573-2593.
21. Van der Stelt, O., Lieberman, J. A. (2005). Auditory P300 in high-risk, recent-onset and chronic schizophrenia. *Schizophr Res.* 77(2-3): 309-20.
22. Tricht, M.J.V., Nieman D.H., Koelman, J.H.T.M., Meer, J.N.V.D., Bour, L.J., Haan, L., Linszen, D.H. (2010). Reduced Parietal P300 Amplitude is Associated with an Increased Risk for a First Psychotic Episode. *BIOL PSYCHIATRY.* 68:642–648.
23. Brockhaus-Dumke, A., Schultze-Lutter, F., Mueller, R., Tendolkar, I., Bechdolf, A., Pukrop, R., Klosterkoetter, J., Ruhrmann, S. (2008). Sensory Gating in Schizophrenia: P50 and N100 Gating in Antipsychotic-Free Subjects at Risk, First-Episode, and Chronic Patients. *Biol Psychiatry.* 64:376–384.

24. Fusar-Poli, P., Crossley, N., Woolley, J., Carletti, F., Perez-Iglesias, R., Broome, M., Johns, L., Tabraham, P., Bramon, E., McGuire, P. (2011). Gray matter alterations related to P300 abnormalities in subjects at high risk for psychosis: Longitudinal MRI-EEG study. *NeuroImage*. 55: 320–328.
25. Bodatsch, M., Ruhrmann, S., Wagner, M., Müller, R., Schultze-Lutter F., Frommann I., Brinkmeyer J., Gaebel W., Maier W., Klosterkötter J., Brockhaus-Dumke A. (2011). Prediction of Psychosis by Mismatch Negativity. *BIOL PSYCHIATRY*. 69:959–966.
26. Brockhaus-Dumke, A., Tendolkar, I., Pukrop, R., Schultze-Lutter, F., Klosterkötter, J., Ruhrmann, S. (2005). Impaired mismatch negativity generation in prodromal subjects and patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 73: 297–310.
27. Myles-Worsley, M., Ord, L. (2004). P50 sensory gating in adolescents from a pacific island isolate with elevated risk for schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 55(7): 663-7.
28. Perez, V. B., Woods, S. W. (2014). Automatic auditory processing deficits in schizophrenia and clinical high-risk patients: forecasting psychosis risk with mismatch negativity. *Biol Psychiatry*. 75(6): 459-69.
29. Mendonça, E. B. S., Muniz, L. F., Leal, M. C., Diniz, A. S. (2013). Applicability of the P300 frequency pattern test to assess auditory processing. *Braz J Otorhinolaryngol*. 79(4):512-21.

ANEXO VII- ARTIGO DERIVADO DO ESTUDO

Estudo cross-over controlado por placebo sobre os efeitos do nitroprussiato de sódio nos potenciais evocados P300 e MMN e na sintomatologia de pacientes com esquizofrenia

Juliana Silva de Almeida¹, Ana Cláudia Mirândola Barbosa Reis³, Jaime Eduardo Cecílio Hallak^{1,2}, João Paulo Machado-de-Sousa^{1,2}

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

² Instituto Nacional de Medicina Translacional, CNPq - Brasil

³ Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Ribeirão Preto da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - Brasil

Autor correspondente:

João Paulo Machado-de-Sousa

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP
Av. Bandeirantes, 3900, Monte Alegre
Ribeirão Preto, SP
CEP 14048-900
Brasil
Phone: (55 16) 3602-2853
E-mail: joaopmachado@usp.br

*Formatado de acordo com as normas da Revista Brasileira de Psiquiatria.

Abstract

INTRODUCTION: Schizophrenia is a mental disorder characterized by disorganization of several mental processes including cognition. Schizophrenia patients present alterations in the amplitude and latency of auditory evoked potentials P300 and MMN. Most current antipsychotics have little or no effect on the negative symptoms or cognitive impairment in schizophrenia, which led researchers to search for pharmacological alternatives that may counteract these manifestations. Recent evidence suggests that sodium nitroprusside (SNP) is able to ameliorate some of the manifestations associated with schizophrenia that do not respond adequately to currently available treatments. **OBJECTIVE:** To investigate the effects of SNP on schizophrenia symptoms and on the evoked potentials P300 and MMN in a double-blind, placebo-controlled trial. **METHODS:** The trial involved 12 patients aged 25-54 years in antipsychotic treatment followed up at the Ribeirão Preto Medical School University Hospital. Each patient attended two experimental sessions, one for the infusion of SNP and another for the infusion of placebo. The Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) and the Positive and Negative Syndromes Scale (PANSS) were completed immediately before the infusion, every consecutive hour, and immediately after the P300 and MMN tests, performed after the end of the infusion. **RESULTS:** The infusion of SNP was associated with a significant increase in the amplitude of MMN and with a reduction in the psychopathology scores of the BPRS and PANSS compared to placebo. **CONCLUSION:** The administration of SNP was associated with an improvement in schizophrenia symptoms as measured with the BPRS and PANSS and with an increase in the amplitude of the evoked potential MMN. There were no effects of SNP on the evoked potential P300.

Keywords: sodium nitroprusside, EEG, auditory evoked potential, schizophrenia

INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é uma doença mental que se caracteriza por desorganização de diversos processos mentais (1). Pacientes com esquizofrenia demonstram um déficit cognitivo generalizado, ou seja, tendem a ter um desempenho em níveis mais baixos do que controles normais em uma variedade de testes cognitivos (5).

É possível analisar o processamento de informações evocadas no cérebro por um estímulo em particular ou por atividades espontâneas. Os PEA representam as descargas de uma população de neurônios provocadas por um estímulo específico e os registros destes potenciais têm-se mostrado úteis na localização de funções cerebrais e na análise do sistema nervoso de pacientes com disfunções sensoriais ou motoras (13).

P300 e *mismatch negativity* (MMN) são potenciais evocados auditivos de longa latência (PEALL) que têm sido utilizados na investigação de habilidades cognitivas como discriminação e atenção e, por este motivo, podem ser denominados potenciais cognitivos (20). Na avaliação de pacientes esquizofrênicos é possível encontrar latências aumentadas que indicam um déficit de sincronização geral, ou uma redução da amplitude, que pode estar relacionada a fatores atencionais e uma alteração na memória sensorial auditiva desses pacientes (14, 24).

A principal via de ação da maioria dos tratamentos farmacológicos atualmente disponíveis é a via dopaminérgica (29). No entanto, a hipótese dopaminérgica parece ser suficiente para explicar a fisiopatologia de apenas parte dos sintomas da esquizofrenia, mostrando-se limitada no que se refere aos sintomas negativos e alterações cognitivas observados nos pacientes e repetidamente associados ao seu declínio funcional (33).

As limitações da teoria dopaminérgica levaram os pesquisadores a buscar outras possibilidades que pudessem explicar o déficit cognitivo e os sintomas negativos da esquizofrenia e constituir possíveis alvos terapêuticos.

Uma série de evidências sugere o envolvimento dos receptores glutamatérgicos do tipo N-metil-D-aspartato (NMDA) na esquizofrenia e, dentre os modelos farmacológicos do transtorno, o de hipofunção NMDA é o que produz quadros psicóticos que mais se assemelham à esquizofrenia (33).

Vários grupos de pesquisa vêm tentando desenvolver estratégias farmacológicas que facilitem a ação de receptores NMDA no sentido de reverter sua suposta hipofunção na esquizofrenia. Uma série de estudos investigou a relação entre os receptores NMDA e a modulação do MMN. O MMN parece ser mais sensível à modulação glutamatérgica do que dopaminérgica. Portanto, o MMN pode ser utilizado no monitoramento de alterações no processamento auditivo influenciadas pela manipulação glutamatérgica, mas não pela neurotransmissão dopaminérgica. Ao mesmo tempo, o padrão de modulação do P300 parece ser mais complexo e mais sensível a alterações no sistema da dopamina. Portanto, ao contrário do MMN, o P300 parece ser mais adequado para se estudar o efeito de drogas antipsicóticas que agem principalmente através da dopamina (26, 33).

A despeito das evidências disponíveis, pesquisas com compostos que estimulam a atividade NMDA para o tratamento da esquizofrenia não têm produzido resultados consistentes. Uma alternativa proposta seria o uso de drogas que agissem sobre o óxido nítrico (NO), visto que este tem sido relacionado com a esquizofrenia e encontra-se estritamente ligado à neurotransmissão glutamatérgica (29).

O nitroprussiato de sódio (NPS), que é uma droga doadora de óxido nítrico, tem sido estudado na busca por novos tratamentos para a esquizofrenia. É um nitrovasodilatador que interage com os sistemas dopaminérgico e glutamatérgico (45).

As evidências disponíveis deixam claro que o receptor NMDA e o NO estão implicados na gênese dos sintomas psicóticos induzidos experimentalmente ou

decorrentes da esquizofrenia. No entanto, não se sabe ao certo se tais manifestações são resultados da hipofunção ou hiperfunção do receptor NMDA. De acordo com Oliveira e colaboradores (2008), alguns trabalhos apontam um aumento na neurotransmissão mediada pelo NO, enquanto outros indicam uma diminuição (39). Todavia, chegou-se a 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 (39). Hallak e colaboradores (2013) demonstraram que a administração de NPS produziu melhora significativa dos sintomas positivos, negativos e cognitivos de pacientes com esquizofrenia (40).

Estudos anteriores sugerem que o NPS possa amenizar os sintomas associados à esquizofrenia como, por exemplo, os padrões anormais dos potenciais evocados auditivos P300 e MMN. Dada a ausência de estudos nessa área, nossa proposta foi investigar os efeitos da infusão do NPS em pacientes esquizofrênicos através dos exames de potencial evocado auditivo MMN e P300, os quais avaliam aspectos do processamento de informações (codificação, atenção e memória).

MATERIAIS E MÉTODOS

Sujeitos

Foram incluídos pacientes com esquizofrenia diagnosticados segundo os critérios da DSM-V e que estivessem em tratamento antipsicótico, mas sem alteração de medicação por um período de pelo menos quatro semanas.

Não foram incluídos pacientes portadores de outras condições médicas relevantes (doenças cardiovasculares, doenças neurológicas, insuficiência renal, doença hepática, hipotireoidismo, hiponatremia, hipovitaminose B12, entre outras), gestantes e lactantes, pacientes com histórico de hipersensibilidade ao NPS ou de variações

significativas de pressão arterial (benignas ou não) e diagnóstico de abuso ou dependência de substâncias segundo os critérios do DSM.

Os pacientes selecionados realizaram o exame de audiometria para descartar possíveis perdas auditivas.

O convite para a participação no estudo foi feito na presença do paciente e de uma pessoa de seu convívio direto, preferencialmente um membro da família. A participação no estudo foi condicionada à devolução do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), assinado pelo paciente e um membro da família ou do grupo de convívio social imediato.

Instrumentos

As escalas de sintomas foram escolhidas de modo a permitir a avaliação dos sintomas positivos e negativos dos pacientes antes e após a infusão da droga experimental e novamente após a realização dos testes de potenciais evocados auditivos. Foram selecionadas a Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (*Brief Psychiatric Rating Scale* – BPRS) e a Escala de Avaliação das Síndromes Positiva e Negativa da Esquizofrenia – Escala Negativa (*Positive and Negative Syndromes Scale* – PANSS).

Drogas

Nitroprussiato de sódio

O NPS foi utilizado em infusão endovenosa contínua controlada, em dose de 0,5 mcg/kg/min durante 240 minutos, com o paciente sendo rigorosamente monitorado. Esse processo poderia ser interrompido caso o voluntário apresentasse alterações significativas da pressão arterial (PA) ou de outros parâmetros hemodinâmicos.

Eletroencefalograma

Os registros dos PEA foram realizados utilizando um equipamento de dois canais. A montagem de eletrodos de superfície mais utilizada é a Norma Internacional 10/20 (42). No entanto, ao utilizar um equipamento de dois canais, podemos ter dois tipos de montagem para registro simultâneo e bilateral, com manutenção da linha média. Uma montagem pode, por exemplo, realizar o registro simultâneo de Cz e Fz, com jumper em A1A2, ou realizar o registro de FzA1 e FzA2, com jumper na entrada 1 dos dois canais e utilizando o terra em FPz, , como foi feito nesse estudo (41).

Figura 1- Figura com o posicionamento dos eletrodos para registro simultâneo e bilateral, com manutenção da linha média.

Para registrar o PEA utilizamos o paradigma *oddball*, com uma sequência *tone burst* com tons de 1000 Hz para o estímulo frequente e 2000 Hz para o estímulo infrequente. Os estímulos raros apareceram na probabilidade de 20%, de forma imprevisível e aleatória, com intensidade de 75 dB no exame de P300 e 70 dB no exame de MMN.

Para o registro do MMN foi utilizado o filme estadunidense de 1992 *Baraka*, e os sujeitos foram orientados a permanecer tranquilos, em estado de alerta e prestando atenção ao filme que foi exibido, e não ao exame. No exame de P300 o paciente foi instruído a discriminar e levantar o dedo indicador todas as vezes que o estímulo auditivo alvo fosse apresentado. Os registros foram obtidos levando-se em consideração

o ponto máximo de amplitude da onda, a morfologia e a reprodutibilidade da mesma (41).

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os escores da BPRS e da PANSS nas duas sessões experimentais foram comparados através de uma análise de medidas repetidas considerando seis avaliações realizadas em cada uma das duas sessões, em um total de 12 medidas. Posteriormente, realizamos testes *t* pareados comparando cada medida de uma sessão com a medida correspondente na outra sessão para investigar entre quais medidas específicas havia diferenças.

Para comparar os efeitos do NPS e do placebo sobre os PEA e seus componentes, realizamos uma análise de acordo com o modelo *cross-over* descrito por Armitage & Berry (1994). Nesta análise, foram comparadas medidas de amplitude e latência dos potenciais evocados P300 e MMN e seus componentes (N1, P2 e N2) nos ouvidos esquerdo e direito, registradas após cada uma das infusões (NPS e placebo).

Todas as análises foram realizadas no programa SPSS versão 16.0 e o nível de significância estatística para eventuais diferenças entre as medidas obtidas nas duas condições adotado foi de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Foram selecionados 12 pacientes em tratamento antipsicótico, no entanto, os resultados aqui descritos referem-se a uma amostra de dez indivíduos, já que os dados de dois voluntários foram excluídos da análise pelo próprio programa de análise estatística por estarem incompletos. Os dados demográficos desses pacientes são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Características clínicas e demográficas dos sujeitos

INDIVÍDUOS	M ± DP ou N (%)
Idade	36,33 ± (8,24)
Escolaridade	10,66 ± (2,64)
Tempo de doença	15,25 ± (7,38)
Sexo Feminino	1 (8,33%)
Sexo Masculino	11 (91,67%)
Clozapina	9 (75%)
Lamotrigina	5 (41,66%)
Orap	1 (8,33%)
Depakene	2 (16,66%)
Melleril	1 (8,33%)
Dogmatil	1 (8,33%)
Valproato	2 (16,66%)

M= Média; DP= Desvio padrão; N=Número de sujeitos.

BPRS

A avaliação através da escala BPRS foi realizada em seis momentos: imediatamente antes do início da infusão, de hora em hora após o início da infusão, ao final da infusão e após a realização dos exames de PEA. A Figura 2, abaixo, apresenta os escores médios obtidos nas duas sessões experimentais.

Figura 2- Escores médios obtidos no teste e reteste da BPRS, a cada hora do procedimento ($F_{11,99} = 3,06$; $p < 0,04$).

PANSS (sub-escala negativa)

Seguindo o mesmo protocolo anterior, a sub-escala negativa da PANSS foi aplicada antes do início da infusão, de hora em hora durante a infusão, ao final da infusão e após a realização dos exames de PEA. As pontuações médias obtidas pelos voluntários nas duas sessões experimentais são apresentadas na Figura 3.

Figura 3- Escores médios obtidos no teste e reteste da PANSS, a cada hora do procedimento; 2ª hora= $F_{11,99} = 2,756$; $p = 0,05$; Pós PEA= $F_{11,99} = 2,756$; $p = 0,02$.

5.3. MMN

Os resultados relacionados ao potencial evocado MMN são apresentados nas tabelas abaixo, com os dados de latência e amplitude de cada componente do potencial (N1, P2, N2 e MMN) registrados nos ouvidos direito e esquerdo durante as sessões com placebo e NPS. Os resultados dos pacientes que receberam NPS na primeira sessão estão apresentados na Tabela 5, enquanto os dados dos pacientes que receberam NPS na segunda sessão estão na Tabela 6.

O teste realizado para testar a eficácia da droga em relação ao placebo apresentou diferença estatisticamente significativa apenas na amplitude do componente MMN medida no ouvido esquerdo ($p \leq 0,05$).

Tabela 4. Medidas de latência (em ms) e amplitude (em μV) do potencial evocado auditivo MMN e seus componentes nos ouvidos direito e esquerdo dos pacientes que receberam NPS na primeira sessão.

Componente	Droga	Latência média no OE	Amplitude média no OE	Latência média no OD	Amplitude média no OD
N1	NPS	133,2	0,39	111,8	4,04
	PLB	85,2	0,94	115,8	1,13
P2	NPS	163,6	2,92	185,2	3,62
	PLB	134,4	2,17	146,7	2,34
N2	NPS	205,2	0,87	-	-
	PLB	205,2	2,11	-	-
MMN	NPS	338,4	4,04	324,7	2,90
	PLB	351,2	2,69	357,7	3,68

NPS: nitroprussiato; PLB: placebo; OE: ouvido esquerdo; OD: ouvido direito. – não foi possível detectar N2 em alguns pacientes e a análise desse componente foi excluída pelo programa por falta de dados.

Tabela 5. Comparação das medidas de latência (em ms) e amplitude (em μV) do potencial evocado auditivo MMN e seus componentes medidos nos ouvidos direito e esquerdo dos pacientes que receberam NPS na segunda sessão.

Componente	Droga	Latência média no OE	Amplitude média no OE	Latência média no OD	Amplitude média no OD
N1	NPS	109,2	5,35	152,5	2,07
	PLB	161,2	2,35	79,8	3,06
P2	NPS	223,6	1,80	219,7	2,41
	PLB	202,8	2,31	176,2	3,65
N2	NPS	294,7	2,53	-	-
	PLB	263,2	0,78	-	-
MMN	NPS	380,8	4,91	392,2	4,8
	PLB	381,0	2,51	426,7	3,69

NPS: nitroprussiato; PLB: placebo; OE: ouvido esquerdo; OD: ouvido direito. - não foi possível detectar N2 em alguns pacientes e a análise desse componente foi excluída pelo programa por falta de dados.

O teste realizado para verificar a influência da ordem de administração do NPS mostrou uma maior amplitude do componente N1 após administração de NPS na primeira sessão, em relação aos pacientes que receberam a droga na segunda sessão, no ouvido direito ($p < 0,01$).

5.4. P300

As Tabelas 7 e 8, abaixo, apresentam os dados de latência e amplitude de cada componente do potencial P300 (N1, P2, N2 e P300) medidos nos ouvidos direito e esquerdo em cada uma das sessões experimentais.

Tabela 6. Comparação das medidas de latência (em ms) e amplitude (em μV) do potencial evocado auditivo P300 e seus componentes medidos nos ouvidos direito e esquerdo dos pacientes que receberam NPS na primeira sessão.

Componente	Droga	Latência média da OE	Amplitude média da OE	Latência média da OD	Amplitude média da OD
N1	NPS	143,2	2,52	116,8	1,78
	PLB	124,4	3,42	107,5	3,57
P2	NPS	219,2	2,97	180,8	3,11
	PLB	186,8	4,12	182,8	5,00
N2	NPS	278,4	1,51	240,5	2,08
	PLB	256,8	1,81	244,2	2,67
P300	NPS	366	2,55	366	2,85
	PLB	335,6	3,11	363,2	3,54

NPS: nitroprussiato; PLB: placebo; OE: ouvido esquerdo; OD: ouvido direito.

Tabela 7. Comparação das medidas de latência (em ms) e amplitude (em μV) do potencial evocado auditivo P300 e seus componentes medidos nos ouvidos direito e esquerdo dos pacientes que receberam NPS na segunda sessão.

Componente	Droga	Latência média da OE	Amplitude média da OE	Latência média da OD	Amplitude média da OD
N1	NPS	94,4	2,98	86,8	3,08
	PLB	92,8	2,98	106,5	5,49
P2	NPS	169,6	4,53	162,8	3,70
	PLB	176	4,34	192,5	4,51
N2	NPS	250,4	2,65	237,5	3,82
	PLB	247,2	2,13	251,2	4,87
P300	NPS	358	3,58	347,5	3,78
	PLB	334,8	3,70	352,5	5,87

NPS: nitroprussiato; PLB: placebo; OE: ouvido esquerdo; OD: ouvido direito.

O teste realizado para testar a eficácia da droga em relação ao placebo apresentou maior amplitude do componente N1 após administração de placebo, no ouvido direito ($p=0,02$).

Por fim, não houve efeito significativo da ordem de aplicação de NPS ou placebo sobre qualquer dos parâmetros de P300 avaliados.

DISCUSSÃO

Nossa hipótese inicial era de que a medicação fosse capaz de reverter as alterações comumente observadas nos potenciais evocados P300 e MMN na esquizofrenia, além de promover melhora sintomática geral conforme aferido pelas escalas BPRS e PANSS negativa.

A análise das medidas obtidas com as escalas BPRS e PANSS sugerem que a medicação pode amenizar os sintomas psicóticos dos pacientes esquizofrênicos, visto que escores menores foram encontrados após a administração da droga. Esses dados corroboram estudos anteriores que sugerem que o NPS seja eficaz na redução das manifestações psicóticas, tanto em modelos animais como em humanos.

Bujas-Bobanovic e colaboradores (2000) induziram alterações comportamentais em ratos para posteriormente realizar o tratamento com NPS e observaram que a droga foi capaz de abolir os sintomas induzidos pela fenciclidina (37). De forma semelhante, Kandratavivius e colaboradores (2015) administraram o NPS a ratos após indução de alterações comportamentais com cetamina (75). Os autores observaram que após o tratamento, os ratos apresentaram redução da hiperlocomação e melhora da memória de longo prazo. O mesmo modelo foi utilizado por Trevlopoulou e colaboradores (2016), que descreveram redução das alterações de memória de curto prazo e do isolamento social em ratos após o tratamento com NPS (67).

Em humanos, Hallak e colaboradores (2013) demonstraram que a infusão de NPS em pacientes esquizofrênicos estava associada a melhora dos sintomas positivos, negativos, cognitivos, e redução dos níveis de ansiedade e sintomas depressivos (40).

Oliveira (2010) também avaliou os efeitos da administração de NPS em pacientes esquizofrênicos como adjuvante ao tratamento antipsicótico habitual. Para aquele estudo, foram selecionados pacientes em episódio agudo e clinicamente instáveis. Os autores descreveram melhora significativa nos escores das escalas BPRS e PANSS negativa e no desempenho cognitivo após a administração de NPS. Além disso, o grupo que recebeu a infusão de NPS apresentou maior estabilidade posterior do tratamento antipsicótico, ao passo que os pacientes do grupo que recebeu placebo também mantiveram suas medicações, mas necessitaram de aumentos na dosagem até o final do estudo (47). Os dados apresentados e os resultados desse estudo sugerem que o NPS, sendo um doador de NO, pode ser capaz de reverter os efeitos da hipofunção deste receptor.

Com relação ao início dos efeitos do NPS e sua possível duração, Oliveira (2010) relatou melhora significativa dos sintomas psicóticos não só nas primeiras horas após a administração da droga, mas também ao longo das semanas posteriores (47). Em nosso estudo, as avaliações ocorreram apenas no dia da infusão de NPS ou placebo, o que não nos permite saber se os efeitos de NPS sobre os sintomas dos pacientes permaneceram constantes ou não ao longo das semanas seguintes.

Além da avaliação dos sintomas psicóticos, foi realizada a avaliação eletrofisiológica desses pacientes através da medida de PEA. A amplitude de MMN mostrou-se significativamente aumentada após a sessão de administração de NPS em comparação com o placebo. Reduções na amplitude do MMN também foram descritas

por Umbricht e colaboradores (2000), que utilizaram o modelo de indução de sintomas psicóticos em indivíduos saudáveis através da cetamina (62).

Salazar e colaboradores (2009) sugerem que a amplitude do MMN esteja ligada aos déficits cognitivos de pacientes esquizofrênicos (66). Tricht e colaboradores (2010) sugerem que a redução da amplitude do MMN esteja ligada ao aumento da anedonia social nesses pacientes (64). Adicionalmente, Wynn e colaboradores (2010) sugerem que os déficits no processamento auditivo em MMN tenham um impacto no funcionamento social (74). Sendo assim, o aumento de amplitude de MMN encontrado nesse estudo após administração de NPS sugere que a droga seja capaz de reverter as alterações eletrofisiológicas do PEA e melhorar o cotidiano desses pacientes. Apesar de animadores, estes resultados são preliminares e necessitam ser reproduzidos em estudos futuros.

Além do potencial evocado MMN, avaliamos também o potencial P300 e, ao contrário do que aconteceu no primeiro caso, não encontramos alterações de amplitude associadas à infusão de NPS neste potencial. A redução na amplitude e aumento da latência em pacientes esquizofrênicos é descrita tanto em MMN, como em P300 (14). No entanto, a redução de amplitude parecer ser mais forte no MMN no caso da esquizofrenia (54).

Estudos anteriores citam a interferência direta dos antipsicóticos sobre os PEA (11,53). Umbricht e colaboradores (1998) sugerem que os antipsicóticos ora disponíveis possam melhorar as medidas de processamento de informação atencional (relacionados ao P300), mas que os mesmos não tenham efeito sobre déficits pré-atencionais (relacionados ao MMN) (55). Horton e colaboradores (2011) verificaram que a substituição de neurolépticos de primeira geração por clozapina não teve efeito sobre a amplitude do MMN, mas foi associada à redução na amplitude do P300 (65). Em

contraste, Gonul e colaboradores (2003) apresentaram dados de aumento de amplitude do P300 em indivíduos diagnosticados com esquizofrenia crônica após tratamento com olanzapina e clozapina (56). Essas diferenças reforçam a sugestão de Atkinson & Michie (2012) de que esses potenciais evocados não tenham uma relação direta entre si e possam ser mediados por sistemas distintos (57).

Uma característica importante da amostra do presente estudo é que a mesma foi composta exclusivamente por indivíduos com esquizofrenia crônica, a maioria em tratamento com clozapina. A clozapina é um antipsicótico que tem demonstrado superioridade na redução dos sintomas positivos e negativos, bem como na melhora dos déficits cognitivos associados à esquizofrenia (55). O mecanismo de ação da clozapina é complexo e envolve interações com uma variedade de receptores, inclusive receptores NMDA (65), onde acredita-se que o NPS exerça seus efeitos.

Conforme uma hipótese levantada também no estudo de Oliveira (2010) é possível que os efeitos da administração de NPS sejam mediados pelos antipsicóticos através de mecanismos que ainda nos são desconhecidos (47). Sendo assim, é provável que a redução de amplitude comumente encontrada no P300 em esquizofrênicos, já tenha sido corrigida pelo tratamento atual desses pacientes. No entanto, esse é o primeiro estudo a avaliar os efeitos do NPS sobre PEA e serão necessários outros estudos para confirmar os efeitos desta medicação sobre os potenciais avaliados.

Em nosso estudo, encontramos aumento de amplitude do componente N1, medido na orelha direita. No entanto, esse aumento no MMN foi verificado após infusão de NPS e, no caso do P300, após infusão de placebo. Esses achados estão de acordo com a literatura, pois apesar de ainda existirem poucos dados sobre a função de N1, alguns autores sugerem que o componente N1 seja reflexo da atividade elétrica cerebral, sem sofrer influência do estado atencional do paciente (70). No entanto,

devemos ressaltar que o papel desse componente nas habilidades cognitivas do indivíduo ainda é incerto, não sendo possível afirmar com clareza se há alguma alteração em pacientes esquizofrênicos.

Em relação à latência, não encontramos diferenças significativas após a infusão de NPS ou placebo nos potenciais evocados P300 e MMN. Os resultados sobre a latência destes PEA na esquizofrenia ainda são inconsistentes. Nuchongsai e colaboradores (1999) relataram aumento de latência em grupos de risco para o desenvolvimento de psicose (61), enquanto outros estudos descrevem o aumento de latência em grupos de pacientes já diagnosticados com esquizofrenia comparados com controles saudáveis (27, 54, 72).

Por outro lado, Murphy e colaboradores (2013) realizaram avaliações de P300 e MMN em indivíduos com sintomas psicóticos comparados com um grupo controle e não encontraram nenhuma diferença de latência entre os dois grupos (10). Da mesma forma, Javitt (2000) e Bramon e colaboradores (2008) não encontraram diferenças de latência ao comparar um grupo de esquizofrênicos e um grupo controle (59).

Apesar das discrepâncias nos resultados dos estudos anteriores, devemos ressaltar que o atraso da latência que alguns autores citam pode estar ligado ao déficit de atenção e atraso no processamento de informações comumente descrito na esquizofrenia (60). Em nosso estudo, apesar da ausência de diferenças estatisticamente significativas nas medidas de latência, a infusão de NPS foi associada a médias mais baixas de latência nos dois potenciais avaliados. Esse dado indica que nossos pacientes apresentaram uma percepção mais rápida dos estímulos apresentados após a infusão de NPS, o que sugere que a droga utilizada esteja agindo no sentido de melhorar a velocidade de processamento auditivo e atencional. No entanto, ainda existem poucos

dados na literatura sobre latência de PEA na esquizofrenia e os resultados até o momento são inconclusivos (28).

Os resultados obtidos nesse estudo mostram que a administração de NPS foi associada a aumento da amplitude do potencial evocado MMN em comparação com a administração de placebo e sugerem que medicações que atuam no sistema glutamatérgico têm potencial para atenuar ou corrigir prejuízos de processamento na esquizofrenia. Os resultados da análise das escalas BPRS e PANSS sugerem que NPS seja eficaz na redução da sintomatologia dos pacientes esquizofrênicos.

Os resultados obtidos nesse estudo mostram que a administração de um doador de óxido nítrico (NPS) foi associada a aumento da amplitude do potencial evocado MMN em comparação com a administração de placebo e sugerem que medicações que atuam no sistema glutamatérgico têm potencial para atenuar ou corrigir prejuízos de processamento na esquizofrenia. Os resultados da análise das escalas BPRS e PANSS sugerem que NPS seja eficaz na redução da sintomatologia dos pacientes esquizofrênicos.

Estudos futuros neste campo devem esforçar-se para avaliar amostras maiores e mais homogêneas, controlar os efeitos das diversas medicações utilizadas por pacientes esquizofrênicos e suas possíveis interações e, por fim, buscar métodos confiáveis de avaliação dos PEA que sejam menos suscetíveis aos artefatos causados por características típicas de portadores de esquizofrenia.

REFERÊNCIAS

1. Corrêa PDTF. Avaliação comportamental em modelo animal de esquizofrenia induzido por cetamina. 2009;
2. Silva RCB. Esquizofrenia: uma revisão. *Psicol USP*. 2006;17(4):263–85.

3. Crow TJ. Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? *Br Med J*. 1980;280(6207):66–8.
4. Silveira MS, Vargas MM, Reis FP, Silva P. Caracterização dos usuários com esquizofrenia e outros transtornos psicóticos dos Centros de Atenção Psicossocial. *Cad Saúde Coletiva*. 2011;19(1):27–32.
5. Paula ALD, Hallak JEC, Maia-de-Oliveira JP, Bressan RA, Machado-de-Sousa JP. Cognition in at-risk mental states for psychosis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015;57:199–208.
6. Saúde OM da. Mental health resources in the world: Initial results of Project ATLAS. Organização. Genebra; 2001.
7. Souza LA, Silva E, Coutinho F. Fatores associados à qualidade de vida de pacientes com esquizofrenia. *Rev Bras Psiquiatr*. 2006;28(55 21):50–8.
8. Shirakawa I. Aspectos gerais do manejo do tratamento de pacientes com esquizofrenia. *Rev Bras Psiquiatr*. 2000;22(Supl I):56–8.
9. Reichenberg A, Weiser M, Rapp MA, Rabinowitz J, Caspi A, Schmeidler J, et al. Elaboration on Premorbid Intellectual Performance in Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62:1297–304.
10. Murphy JR, Rawdon C, Kelleher I, Twomey D, Markey PS, Cannon M, et al. Reduced duration mismatch negativity in adolescents with psychotic symptoms : further evidence for mismatch negativity as a possible biomarker for vulnerability to psychosis. *BMC Psychiatry*. *BMC Psychiatry*. 2013;13(1):1.
11. Özgürdal S, Gudlowski Y, Witthaus H, Kawohl W, Uhl I, Hauser M, et al. Reduction of auditory event-related P300 amplitude in subjects with at-risk mental state for schizophrenia. 2008;105:272–8.

12. Korostenskaja M, Kähkönen S. What do ERPs and ERFs Reveal About the Effect of Antipsychotic Treatment on Cognition in Schizophrenia? *Curr Pharm Des.* 2015;2573–93.
13. Silva A, Batista J, Carvalho V. Potenciais Evocados. Faculdade de Ciencias de Lisboa; 1998.
14. Reis ACMB, Frizzo ACF. Potencial evocado auditivo de longa latência. In: *Tratado de audiologia.* Vol 1. São Paulo: ed. Santos; 2012. p. 231–60.
15. Esteves MCBN, Aringa AHBD, Arruda GV, Aringa ARD, Nardi JC. Estudo das latências das ondas dos potenciais auditivos de tronco encefálico em indivíduos normo-ouvintes. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2009;75(3):420–5.
16. Anias CR, Lima MAMT, Kós AOA. Avaliação da influência da idade no potencial evocado auditivo de tronco encefálico. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2004;70(1):84–9.
17. Matas CG, Juan KR de, Nakano RA. Potenciais evocados auditivos de média e longa latências em adultos com AIDS. *Pró-Fono Rev Atualização Científica.* 2006;18(2):171–6.
18. Frizzo ACF, Funayama CAR, Isaac ML, Colafêmina JF. Potenciais Evocados Auditivos de Média Latência: estudo em crianças saudáveis. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2007;73(3):398–403.
19. Soares AJC, Sanches SGG, Neves-Lobo IF, Carvallo RMM, Matas CG, Cárnio MS. Potenciais evocados auditivos de longa latência e processamento auditivo central em crianças com alterações de leitura e escrita : Dados preliminares. *Arq Int Otorrinolaringol.* 2011;15(4):486–91.
20. Frizzo ACF, Alves RPC, Colafêmina JF. Potenciais evocados auditivos de longa latência: um estudo comparativo entre hemisférios cerebrais. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2001;67(5) Pag.

21. McPherson DL. Late Potentials of the Auditory System. San Diego: Singular Publishing Group; 1996. 158 p.
22. Santos C, Machado S, Caldeira A, Carvalho O, Luara P. Caracterização da normalidade do P300 em adultos jovens. revista 2009;300(1):83–90.
23. Ibáñez Z S, León MB, Vaidés M, Marot YM. P300 en psiquiatria. Rev Colomb Psiquiatr. 2000;29:215–29.
24. Mondragón-Maya A, Bernal-Hernández J, Yáñez-Téllez G, Rodríguez-Agudelo Y. Mismatch Negativity (MMN) and schizophrenia: A revision. Actas Esp Psiquiatr. 2011;39(6):363–73.
25. Sevik A, Yagcioglu AA, Yagcioglu S, Karahan S, Gurses N, Yıldız M. Neuropsychological performance and auditory event related potentials in schizophrenia patients and their siblings: A family study. Schizophr Res. 2011;130(1–3):195–202.
26. Bramon E, Croft R, McDonald C, Virdi G, Gruzellier J, Baldeweg T, et al. Mismatch negativity in schizophrenia: a family study. Schizophr Res. 2004;67(1):1–10.
27. Basile LFH. Alterações eletrofisiológicas na esquizofrenia. Rev Bras Psiquiatr. 2000;22(1):12–4.
28. Silva-Almeida J, Reis ACMB, Hallak JEC, Machado-de-Sousa JP. Potenciais evocados auditivos e estados mentais de risco para psicose. subject. 2017;
29. Maia-de-Oliveira JP, Trzesniak C, Oliveira IR, Kempton MJ, Rezende TMN, Iego S, et al. Nitric oxide plasma/serum levels in patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. Rev Bras Psiquiatr. 2012;34(2):149–62.
30. Carlsson A, Lindqvist M. Effect of Chlorpromazine or Haloperidol on Formation

- of 3-Methoxytyramine and Normetanephrine in Mouse Brain. *Acta pharmacol toxicol.* 1963;20:140–4.
31. Seeman P. Dopamine receptors and the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Synapse.* 1987;1:133–52.
 32. Ruiz JS, De DC, Sánchez V, Páez S. Bases Neurobiológicas de la Esquizofrenia. *Clínica y Salud.* 2010;21(3):235–45.
 33. Bressan RA, Pilowsky LS. Hipótese glutamatérgica da esquizofrenia. *Rev Bras Psiquiatr.* 2003;25(3):177–83.
 34. Gunduz-Bruce H, Reinhart RMG, Roach BJ, Gueorguieva R, Oliver S, D’Souza DC, et al. Glutamatergic modulation of auditory information processing in the human brain. *Biol Psychiatry.* 2012;71(11):969–77.
 35. Miserendino MJD, Davis M. NMDA and non-NMDA antagonists infused into the nucleus reticularis pontis caudalis depress the acoustic startle reflex. *Brain Res.* 1993;623:215–22.
 36. Lavoie S, Murray MM, Deppen P, Knyazeva MG, Berk M, Boulat O, et al. Glutathione Precursor , N -Acetyl-Cysteine , Improves Mismatch Negativity in Schizophrenia Patients. *Neuropsychopharmacology.* 2008;33:2187–99.
 37. Bujas-Bobanovic M, Bird DC, Robertson HA, Dursun SM. Blockade of phencyclidine-induced effects by a nitric oxide donor. *Br J Pharmacol.* 2000;130(5):1005–12.
 38. Akbarian S, Kim J, Potkin S, Hetrick W, Bunney W, Jones EJ&. Maldistribution of interstitial neurons in prefrontal white matter of the brains of schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry.* 1996;53:425–36.
 39. Oliveira J, Zuairi A, Hallak J. Role of nitric oxide in patients with schizophrenia-a systematic review of the literature. *Curr Psychiatry Rev.* 2008;4:219–27.

40. Hallak J, Oliveira J, Abrao J. Rapid Improvement of Acute Schizophrenia Symptoms After Intravenous Sodium Nitroprusside: A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Trial. *JAMA Psychiatry*. 2013;668–76.
41. Reis ACMB, Frizzo ACF. Potencial evocado auditivo cognitivo. In: *Tratado de audiologia*. 2nd ed. 2015; 140–50.
42. Jasper HH. The ten-twenty electrode system of the international federation. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol*. 1958; 10-367–380.
43. Schochat E. Avaliação eletrofisiológica da audição. In: *Tratado de fonoaudiologia*. 1 ed. 2004; 656- 668.
44. Armitage P, Berry G. *Statistical Methods in Medical Research*. 3rd ed. 1994; 247.
45. Wiley JL, Golden KM, Bowen SE. Effects of modulation of nitric oxide on acoustic startle responding and prepulse inhibition in rats. *Eur J Pharmacol*. 1997; 328: 125-130.
46. Bernstein HG, Bogerts B, Keilhoff G. The many faces of nitric oxide in schizophrenia. A review. *Schizophr Res*. 2005; 78: 69-86.
47. Oliveira JPM. Efeito da adição de nitroprussiato de sódio, um doador de óxido nítrico, ao tratamento antipsicótico habitual em pacientes com diagnóstico de esquizofrenia. [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2010.
48. Overall JE, Gorham DR. The brief psychiatric rating scale. *Psychol. Rep*. 1962; 10: 799-812.

49. Bech P, Kastrup M, Rafaelsen OJ. Mini-compendium of rating scales for states of anxiety depression mania schizophrenia with corresponding DSM-III syndromes. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1986; 326: 1-37.
50. Zuardi AW, Loureiro SR, Rodrigues CRC, Correa AJ, Glock SS. Estudo da estrutura fatorial, fidedignidade e validade da tradução e adaptação para o português da Escala de Avaliação Psiquiátrica Breve (BPRS) Modificada. 1994; 16: 63-68.
51. Crippa JA, Sanches RF, Hallak JE, Loureiro SR, Zuardi AW. Factor structure of Bech's version of the Brief Psychiatric Rating Scale in Brazilian patients. *Braz J Med Biol Res.* 2002; 35: 1209-1213.
52. Oates J. Fármacos anti-hipertensivos e a terapia farmacológica da hipertensão. In *As bases farmacológicas da terapêutica.* ed 9. 1996; 584-585.
53. Niznikiewicz MA, Patel JK, McCarley R, Sutton J, Chau DT, Wojcik J, Green AI. Clozapine action on auditory P3 response in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2005; 76(1):119-21.
54. Korostenskaja M, Kahkonen S. What do ERPs and ERFs reveal about the effect of antipsychotic treatment on cognition in schizophrenia? *Curr Pharm Des.* 2009; 15: 2573-2593.
55. Umbricht D, Javitt D, Novak G, Bates J, Pollack S, Lieberman J, Kane J. Effects of Clozapine on Auditory Event-Related Potentials in Schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 1998;44:716–725.
56. Gonul AS, Suer C, Coburn K, Ozesmi C, Oguz A, Yilmaz A. Effects of olanzapine on auditory P300 in schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry.* 2003; 27: 173– 177.

57. Atkinson RJ, Michie PT. Duration mismatch negativity and P3a in first-episode psychosis and individuals at ultra-high risk of psychosis. *Biol Psychiatry*. 2012; 71(2): 98-104.
58. Strandburg RJ, Marsh JT, Brown WS, Asarnow RF, Guthrie D, Higa J. Event-Related Potential Correlates of Impaired Attention in Schizophrenic Children. *Biol Psychiatry*. 1990;27:1103-1115
59. Bramon E, Shaikh M, Broome M, Lappin J, Bergé D, Day F, Woolley J, Tabraham P, Madre M, Johns L, Howes O, Valmaggia L, Pérez V, Sham P, Murray RM, McGuire P. Abnormal P300 in people with high risk of developing psychosis. *NeuroImage*. 2008; 41: 553–560.
60. Mendonça EBS, Muniz LF, Leal MC, Diniz AS. Applicability of the P300 frequency pattern test to assess auditory processing. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2013; 79(4):512-21.
61. Nuchongsai P, Arakaki H. N2 and P3b components of the event-related potential in students at risk for psychosis. *Psychiatry Res*. 1999; 88(2): 131-41.
62. Umbricht D, Schmid L, Koller R, Vollenweider F, Hell D, Javitt D. Ketamine-induced deficits in auditory and visual context-dependent processing in healthy volunteers: implications for models of cognitive deficits in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2000; 57: 1139–1147.
63. Stone JM, Morrison PD, Koychev I, Gao F, Reilly TJ, Kolanko M, Mohammadinasab A, Kapur S, McGuire PK. The effect of sodium nitroprusside on psychotic symptoms and spatial working memory in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Psychological Medicine*. (2016); 46 (16):3443-3450.
64. Tricht MJV, Nieman DH, Koelman JHTM, Meer JNVD, Bour LJ, Haan L, Linszen DH. Reduced Parietal P300 Amplitude is Associated with an Increased Risk for a First Psychotic Episode. *Biol Psychiatry*. 2010; 68:642–648.

65. Horton J, Millar A, Labelle A, Knott VJ. MMN responsivity to manipulations of frequency and duration deviants in chronic, clozapine-treated schizophrenia patients. *Schizophrenia Research*. 2011; 126: 202–211.
66. Salazar J, Ordoño F, Soriano S, Rueda M, Ojeda E, Cozar R, Belloch V. Switch to ziprazidone treatment is associated with changes in MMN amplitude: a case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009; 33:573-4.
67. 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*. 2016; 233:1045–1054.
68. Alain C, Hargrave R, Woods D. Processing of auditory stimuli during visual attention in patients with schizophrenia. *Biol. Psychiatry*. 1998; 44: 1151–1159.
69. Youn T, Park HJ, Kim JJ, Kim MS, Kwon JS. Altered hemispheric asymmetry and positive symptoms in schizophrenia: equivalent current dipole of auditory mismatch negativity. *Schizophr Res*. 2002; 59:253-60.
70. Machado CSS, Carvalho ACO, Silva GPL. Caracterização da normalidade do P300 em adultos jovens. *Rev. soc. bras. fonoaudiol*. 2009; 14: 1.
71. Souza SBC, Soncini N, Schönwald S, Chaves MLF. Desempenho cognitivo de esquizofrênicos e saudáveis. *Rev Psiquiatr RS*. 2005; 27(1):23-31.
72. Kathmann N, Wagner M, Rendtorff N, Engel RR. Delayed peak latency of the mismatch negativity in schizophrenics and alcoholics. *Biol Psychiatry* 1995; 37(10):754–757.
73. Javitt DC. Intracortical mechanisms of mismatch negativity dysfunction in schizophrenia. *Audiol Neurotol*. 2000; 5:207–215.

74. Wynn JK, Sugar C, Horan WP, Kern R, Green MF. Mismatch Negativity, Social Cognition, and Functioning in Schizophrenia Patients. *Biol Psychiatry*. 2010; 67(10): 940–947.
75. Kandratavicius L, Balista PA, Wolf DC, Abrao J, Evora PR, Rodrigues AJ, Chaves C, Maia-de-Oliveira JP, Leite JP, Dursun SM, Baker GB, Guimaraes FS, Hallak JEC. Effects of nitric oxide-related compounds in the acute ketamine animal model of schizophrenia. *BMC Neuroscience*. 2015; 16:9.