

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

**Efeito da adição de nitroprussiato de sódio, um doador de óxido nítrico, ao tratamento antipsicótico habitual em pacientes com diagnóstico de esquizofrenia.**

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

Área de Concentração: Saúde Mental

**Orientado:** João Paulo Maia de Oliveira

**Orientador:** Prof. Dr. Antonio Waldo Zuardi

Ribeirão Preto

2010

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

Maia de Oliveira, João Paulo.

Efeito da adição de nitroprussiato de sódio, um doador de óxido nítrico, ao tratamento antipsicótico habitual de pacientes com diagnóstico de esquizofrenia / João Paulo Maia de Oliveira; orientador: Prof. Dr. Antonio W. Zuardi – Ribeirão Preto, 2010.

83f.

Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo, 2010.

1. Esquizofrenia. 2. Óxido Nítrico 3. Nitroprussiato de Sódio.

Para meus pais, Marcos e Ceneide. A meus irmãos Ana Patrícia, Flávio e Dayse. A minha amada Ana Flávia e a minha pequenina Maria Luísa- aqueles que mais amo nessa vida.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço ao Prof. Jaime que sem nem mesmo me conhecer e sem que eu lhe tivesse sido previamente referendado, um dia me aceitou para estágio e creio que foi nesse momento que tive minha principal oportunidade de crescimento profissional. Além disso, do ponto de vista pessoal, ele sempre esteve ao meu lado nos momentos que mais precisei em Ribeirão Preto. Minha gratidão também ao meu orientador, o Prof. Zuardi, que é de longe o psiquiatra mais respeitado do nosso departamento e que exerce sua liderança com uma tranquilidade que nunca vi igual. Talvez essa seja a maior lição que ele tenha me dado em todos esses anos.

Um muito obrigado ao querido amigo João Paulo “Dogão” e a sua amada Mônica por todo o carinho e cuidado dedicados a mim e, principalmente, a minhas meninas.

Agradeço aos amigos Sérgio e Kézia Stuchi, minha família bebedourense.

Obrigado ao grande amigo Vitor Chaddad por sempre perder para mim no Winning Eleven. Depois de um dia difícil, isso faz toda a diferença para levantar a auto-estima.

Agradeço ainda a Cristiano Chaves com quem venho dividindo desde o início as alegrias e dissabores desse processo árduo mas recompensador que é a pós-graduação. Obrigado também aos professores Sílvio, Crippa e aos companheiros de laboratório Cristiane, Tatiana, Suzana, Joel, Lígia, Daniel, Clarissa e Marcos.

Por fim, um agradecimento especial aos pacientes e seus familiares que foram os principais responsáveis para que esse estudo pudesse acontecer.

"Há tensão e paixão que caracterizam aqueles que arriscam deslocar-se para lugares desconhecidos, desafiam verdades prontas, movem-se em busca de conhecimentos novos, viajam pelo conhecimento. Aquele que pretende apenas em certa medida alcançar a liberdade da razão, não tem durante muito tempo o direito de se sentir sobre a terra, senão como um viajante – e nem sequer como um viajante que se encaminhe para um ponto de chegada; pois este não existe”.

Friedrich Nietzsche

## RESUMO

**Introdução:** Apesar de inúmeros estudos, a etiologia e fisiopatologia da esquizofrenia permanecem desconhecidas (embora muitas evidências científicas sugiram se tratar de um transtorno neuroevolutivo). Diversos trabalhos têm apontado para um possível papel do NO (óxido nítrico) na esquizofrenia. NO é um gás de química única que influencia a liberação de neurotransmissores, o aprendizado, a memória e o neurodesenvolvimento. Estudos recentes que investigaram o papel do NO em pacientes com esquizofrenia, sugerem um possível prejuízo na neurotransmissão mediada pelo NO neste transtorno. No presente trabalho, nós examinamos os efeitos do nitroprussiato de sódio, um doador de NO, como tratamento coadjuvante de pacientes com esquizofrenia. **Materiais e Métodos:** 20 pacientes adultos, de ambos os sexos, com esquizofrenia em tratamento antipsicótico habitual e em internação integral, foram divididos em dois grupos, que, receberam, de forma randomizada a infusão por 4 horas de nitroprussiato de sódio ou placebo. Os sintomas psiquiátricos foram avaliados no início do experimento e a cada hora durante a administração da droga em estudo com a Escala de Avaliação Psiquiátrica Breve (BPRS) e com a subescala negativa da Escala de Avaliação de Sintomas Positivos e Negativos (PANSS). Adicionalmente, estes sintomas foram reavaliados 12 horas após a infusão, diariamente durante 7 dias e, em seguida, semanalmente até completar 4 semanas. Avaliação cognitiva (FAS, N-Back e Stroop) foi realizada antes e após 12 horas do experimento. **Resultados:** Vinte sujeitos completaram todas as fases do experimento. Quatro pacientes foram retirados do estudo devido a recusa em participar no dia do experimento. Nenhum efeito colateral foi reportado. Todas as características clínicas e demográficas dos pacientes, tais como idade, escolaridade, tempo de doença, gênero, subtipo diagnóstico e tipos de antipsicótico foram semelhantes nos dois grupos. O grupo nitroprussiato melhorou significativamente os escores de sintomas, mas não o grupo placebo (BPRS e PANSS). A performance cognitiva também melhorou significativamente no grupo nitroprussiato, mas não no grupo placebo (SCWT-Stroop Color Word Test e N-back). Não houve diferenças significativas entre os dois grupos quanto aos parâmetros fisiológicos analisados (pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, frequência cardíaca e saturação de oxigênio). **Conclusão:** A estratégia em administrar 0,5 mcg/kg/min de nitroprussiato de sódio a pacientes com esquizofrenia em tratamento antipsicótico durante quatro horas foi bem-sucedida. Nossos achados suportam a hipótese que a via "NMDA-NO-GMPc" esteja comprometida na esquizofrenia. Portanto, doadores de óxido nítrico, como o nitroprussiato de sódio, podem ser uma abordagem promissora para o tratamento da esquizofrenia. Apesar de animadores, estes resultados são preliminares e necessitam ser reproduzidos em estudos futuros.

**Palavras-chave:** esquizofrenia, óxido nítrico, nitroprussiato de sódio

## ABSTRACT

**Background:** In spite of the numerous studies focused on schizophrenia, its etiology and pathophysiology remain unknown (although many scientific evidences have suggested that it is a neuroevolutional disorder). Many researches have pointed to a possible role for the NO (nitric oxide) in schizophrenia. NO is a gas with unique chemistry and influences the release of neurotransmitters, learning, memory and neurodevelopment. Recent studies that investigated the role of NO in patients with schizophrenia found evidence that points to a disruption in NO-mediated neurotransmission in schizophrenia. In the present study, we examined the effects of sodium nitroprusside, a NO donor, as adjuvant treatment of patients with schizophrenia. **Materials and Methods:** 20 adult schizophrenia patients treated with a stable dose of antipsychotic were divided into two groups to receive a 4 hours infusion of sodium nitroprusside or placebo, in random order. Psychiatric symptom ratings were assessed at baseline and each hour during administration of the study drug by the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) and the Positive and Negative Syndromes Scale- negative subscale (PANSS- negative subscale). Additionally, these symptoms were evaluated 12 hours after the infusion and daily for 7 days and then weekly until completing 4 weeks. A cognitive battery was performed at baseline and 12 hours after infusion. **Results:** Twenty subjects completed all the experiment stages. Four patients were excluded from the study due to refusal to participate in the day of the experiment. No side effects were reported. All the clinical and demographic characteristics of patients such as age, education, duration of disease, gender, diagnostic subtype and type of antipsychotic in use were matched. Nitroprusside group significantly improved symptom ratings but not placebo group (BPRS and PANSS negative subscale). Cognitive performance also significantly improved in nitroprusside group but not in placebo group (SCWT- Stroop Color Word Test and N-back). There were no significant differences between the two groups regarding physiological parameters analyzed (systolic blood pressure, diastolic blood pressure, cardiac rhythm and oxygen saturation). **Conclusion:** The strategy for treating schizophrenia patients for four hours with sodium nitroprusside 0,5 mcg/kg/min was successful. Our findings support the hypothesis that the "NMDA-NO-GMPc" pathway is impaired in schizophrenia. So nitric oxide donors like sodium nitroprusside could be a promising approach for schizophrenia treatment. Although exciting, these results are preliminary and must be replicated in future studies.

**Keywords:** schizophrenia, nitric oxide, sodium nitroprusside

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. ....29  
Versão em cartão do Stroop Color Word Test, conforme utilizado por LIDDLE e MORRIS (1991). A prancha I apresenta 100 palavras escritas em preto, que devem ser lidas. A prancha II apresenta 100 palavras escritas em cores diferentes da que designam (a tarefa consiste em nomear as cores e não ler as palavras).
- Figura 2. ....35  
Fluxograma dos pacientes incluídos no estudo.



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. ....	36
Características demográficas e clínicas dos sujeitos	
Tabela 2. ....	43
Testes cognitivos	

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1.....	37
Valores da pressão arterial sistêmica em 5 fases do experimento conforme o grupo estudado	
Gráfico 2.....	37
Valores da pressão arterial diastólica em 5 fases do experimento conforme o grupo estudado	
Gráfico 3.....	38
Valores da frequência cardíaca em 5 fases do experimento conforme o grupo estudado	
Gráfico 4.....	39
Valores da saturação de oxigênio em 5 fases do experimento conforme o grupo estudado	
Gráfico 5.....	40
Pontuação total da BPRS para os dois grupos	
Gráfico 6.....	41
Pontuação da PANSS negativa para os dois grupos	

## LISTA DE ABREVIATURAS

ADMA=	asymmetrical dimethylarginine (dimetil-arginina assimétrica)
AM=	adrenomedulina
BH4=	tetrahidrobiopterina
BPRS=	brief psychiatric rating scale (escala de avaliação psiquiátrica breve)
CNS=	conselho nacional de saúde
CNEP=	comissão nacional de ética em pesquisa
COWAT=	controlled oral word association test (teste oral de associação de palavra controlado)
DSM IV TR=	diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition, text revision (manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais, 4a edição, texto revisado)
eNOS=	óxido nítrico sintase endotelial
EP=	erro padrão
ERM=	espectroscopia por ressonância magnética
FC=	freqüência cardíaca
FMUSP=	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
FO2=	saturação de oxigênio
GL=	grau de liberdade
GMPc=	guanosina monofosfato cíclico
HCRP=	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
HVLT=	Hopkins verbal learning test (teste de aprendizado verbal Hopkins)
iNOS=	óxido nítrico sintase indutível
LMT=	logical memory test (teste de memória lógica)
LTP=	long-term potentiation (potenciação de longo prazo)
N=	número absoluto
NPS=	nitroprussiato de sódio
NMDA=	N-metil-D-aspartato
nNOS=	óxido nítrico sintase neuronal
NO=	óxido nítrico
NOS=	óxido nítrico sintase

OFRs=	oxygen free radicals (radicais livres de oxigênio)
OH=	radical hidroxí
OMS=	organização mundial da saúde
O <sub>2</sub> =	oxigênio
p=	significância estatística
PA=	pressão arterial
PAD=	pressão arterial diastólica
PANSS=	positive and negative syndromes scale (escala das síndromes positiva e negativa)
PAS=	pressão arterial sistólica
PDE5=	fosfodiesterase 5
PLB=	placebo
PRS=	psychopathology rating scale (escala de avaliação psicopatológica)
PET=	positron emission tomography (tomografia por emissão de pósitrons)
SANS=	schedule for the assessment of negative symptoms (escala para avaliação de sintomas negativos)
SCID=	structured clinical interview for DSM-III-R (entrevista clínica estruturada para o DSM-III-R)
SCWT=	stroop color word test (teste de palavra colorida stroop)
SNAP=	S-nitroso-N-acetilpenicilamina
SNC=	sistema nervoso central
SPECT=	single photon emission computed tomography (tomografia computadorizada por emissão de fóton único)
SPSS=	statistical package for the social sciences (pacote estatístico para ciências sociais)
t=	teste t
TGO=	transaminase glutâmico oxalacética
TGP=	transaminase glutâmico pirúvica
TP=	tempo de protrombina
TSH=	thyroid stimulating hormone (hormônio estimulante da tireóide)
X <sup>2</sup> =	teste do qui-quadrado

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>14</b>
1.1 Desafios na esquizofrenia.....	14
1.2 Um transtorno genético neuroevolutivo .....	16
1.3 Modelos fisiopatológicos.....	17
1.4 O sistema “NMDA-NO-GMPc” .....	20
1.5 Nitroprussiato de sódio .....	23
<b>2. OBJETIVO(S) .....</b>	<b>24</b>
<b>3. MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>25</b>
3.1 Sujeitos.....	25
3.2 Seleção da amostra .....	25
3.3 Instrumentos de avaliação .....	26
3.4 Drogas .....	30
3.5 Procedimento.....	31
3.6 Análise dos resultados.....	33
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>35</b>
4.1 Parâmetros fisiológicos (Pressão Arterial, Frequência Cardíaca e Saturação de Oxigênio), e efeitos colaterais.....	36
4.2 Avaliação com a BPRS.....	39
4.2.1 Efeito do NPS avaliados através das subescalas da BPRS .....	40
4.3 Avaliação com a PANSS negativa .....	41
4.4 Eficácia em sintomas cognitivos .....	42
4.5 Perfil de uso de medicamentos durante o acompanhamento .....	44

<b>5. DISCUSSÃO .....</b>	<b>45</b>
<b>6. CONCLUSÃO .....</b>	<b>57</b>
<b>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>58</b>
<b>APÊNDICES .....</b>	<b>72</b>
<b>APÊNDICE I - CONSIDERAÇÕES ÉTICAS .....</b>	<b>72</b>
<b>APÊNDICE II - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO .....</b>	<b>78</b>
<b>APÊNDICE III - CÓPIA DE CARTA DE APROVAÇÃO DO PROJETO PELO     COMITÊ DE ÉTICA MÉDICA DO HCFMRP-USP .....</b>	<b>83</b>

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 Desafios na esquizofrenia

A esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico devastador que acontece em aproximadamente 1% da população ao longo da vida. Os indivíduos geralmente são acometidos no auge do seu potencial produtivo e o seu curso é crônico e debilitante. Mesmo com os recentes avanços em seu tratamento, poucos são os indivíduos que voltam a ter um funcionamento compatível com suas expectativas pré-morbidas (Andreasen, 2001).

No início da década de 1950, Laborit estudava medicamentos do grupo das fenotizinas, com o intuito de obter uma hibernação artificial durante a anestesia de pacientes cirúrgicos. O objetivo era a diminuição de efeitos neurovegetativos adversos no período pós-cirúrgico. Entre os efeitos observados, foi descrita uma “indiferença afetiva” em relação ao ambiente. Em 1952, os psiquiatras franceses Jean Delay e Pierre Deniker publicaram dois trabalhos em que descreveram os efeitos terapêuticos da clorpromazina em 38 pacientes psicóticos agitados. A clorpromazina apresentava a peculiaridade de produzir atenuação ou remissão dos sintomas psicóticos, indiferença afetiva e lentificação psicomotora, se tornando o primeiro antipsicótico a ser lançado no mercado. A partir de então, diversos medicamentos antipsicóticos foram desenvolvidos para o tratamento da esquizofrenia; todos eles exercendo seu efeito terapêutico, em maior ou menor proporção, por influenciar a neurotransmissão em vias dopaminérgicas encefálicas (Frances et al., 1996; Kane, 1996). Todavia, apesar dessa evolução no tratamento medicamentoso, estudos de longo prazo atestam que 80 a 90% dos pacientes acabam por desenvolver algum tipo de disfunção socio-ocupacional ao longo da doença (Meltzer, 1990).

Em um estudo encomendado pela OMS (Organização Mundial da Saúde) e pelo Banco Mundial, a esquizofrenia ficou em nono lugar como causa de incapacitação entre a faixa etária de 15 a 44 anos de idade no mundo e em quarto lugar nos países desenvolvidos (Murray e Lopez, 1996).

Um estudo do *National Institute of Mental Health* calculou o custo total da esquizofrenia em 65 bilhões de dólares no ano de 1991 (Wyatt et al., 1995).

A esquizofrenia recebeu seu nome de um psiquiatra suíço, Eugen Bleuler, no início do século XX. Ele propôs esse nome que é proveniente do grego clássico (esquizo- partido; frenus- mente) por acreditar que a característica fundamental deste transtorno seria um distúrbio nas associações do pensamento, o que impediria o indivíduo acometido de pensar de forma clara e organizada (Bleuler, 1950).

Além dessa característica enfatizada por Bleuler, a esquizofrenia apresenta muitos outros sintomas, sendo sua psicopatologia atualmente subdividida em múltiplas dimensões: dimensão positiva (alucinações e delírios), dimensão negativa (embotamento afetivo, abulia ou avolia, anedonia e alogia), dimensão da desorganização (discurso e comportamento desorganizados), dimensão cognitiva (prejuízos nas funções executivas, memória e atenção) e dimensão afetiva (depressão, ansiedade, disforia). Tal diversidade de sintomas, atesta como este transtorno afeta amplamente as funções cerebrais.

Apesar dos inúmeros estudos, sua etiologia e fisiopatologia permanecem desconhecidas. Mesmo contando atualmente com critérios diagnósticos bem estabelecidos e com condutas terapêuticas padronizadas, ainda existem muitas questões necessitando ser respondidas para que possamos compreender melhor a esquizofrenia e para que, conseqüentemente, tratamentos mais eficazes possam ser desenvolvidos.



## 1.2 Um transtorno genético neuroevolutivo

Estudos mostrando que fatores genéticos podem contribuir para o desenvolvimento da esquizofrenia proporcionaram as primeiras evidências de sua base biológica. Os primeiros trabalhos genéticos sobre a esquizofrenia baseavam-se na simples observação de que ela, às vezes, ocorria em famílias. Por exemplo, se um dos pais tiver esquizofrenia, os filhos têm a chance de aproximadamente 10% de desenvolvê-la também. Se ambos os pais tiverem esquizofrenia, o risco aumenta para 40 ou 50%. Da mesma forma, as chances de desenvolver esquizofrenia se um irmão tiver a doença são de 10% e aumentam para 20% se um dos pais e um irmão tiverem a doença (Jones and Murray, 1991).

Nos últimos 50 anos, estudos comparando as taxas da doença entre gêmeos têm proporcionado resultados mais diretos das influências genéticas na esquizofrenia. Eles demonstram taxas de concordância consistentemente mais altas em gêmeos monozigóticos em comparação aos gêmeos dizigóticos (40 e 10% respectivamente), ficando a razão monozigótico:dizigótico em aproximadamente 4:1 (Tsuang et al., 1991).

Todavia, se a esquizofrenia fosse um transtorno somente genético, gêmeos monozigóticos deveriam apresentar taxas de concordância próximas a 100%. Os vários estudos genéticos sugerem que os genes sozinhos não causam a esquizofrenia. A idéia que predomina atualmente é de que a esquizofrenia seja um transtorno multifatorial que envolve diversos genes e, provavelmente, até mesmo genes diferentes em indivíduos diferentes, assim como muitas influências ambientais (por exemplo, os pacientes nascem mais no inverno, época em que tanto a criança quanto a mãe são mais expostas a doenças virais) (Andreasen, 1999).

De fato, a maioria dos pesquisadores tem visto a esquizofrenia como um transtorno neuroevolutivo (Lewis e Levitt, 2002; Pilowsky et al., 1993; Waddington, 1993). A anormalidade mais crítica provavelmente ocorreria durante os estágios finais de desenvolvimento cerebral, quando o cérebro realiza uma revisão de suas conexões sinápticas e apresenta seu crescimento final por volta dos 20 anos de idade (Weinberger, 1987, 1996).

Evidências em favor de anormalidades neuroevolutivas parecem vir de diversos estudos. Por exemplo, a substância cinzenta ectópica, que são agrupamentos de neurônios que não chegam ao seu destino adequado durante o processo de migração neuronal para o córtex, é mais freqüente em paciente com esquizofrenia do que em pessoas saudáveis (Andreasen, 2001).

Outras evidências como pequenas anormalidades físicas (Lane et al., 1997), sinais neurológicos discretos (Browne et al., 2000; Lawrie et al., 2001), e anormalidades neuromotoras (Walker et al., 1999), têm sido observadas em crianças que mais tarde irão desenvolver esquizofrenia, sendo consistentes com a idéia de o processo fisiopatológico que leva ao seu desenvolvimento, ter início muito antes do aparecimento dos sintomas psicóticos.

### **1.3 Modelos fisiopatológicos**

Se tivermos em mente a esquizofrenia como uma síndrome em que fatores genéticos e ambientais se somam, com prejuízo da maturação cerebral como resultado, é concebível supor que suas alterações básicas aconteçam entre o início da vida intra-uterina e o final da adolescência. Desta maneira, pesquisas buscando desvendar sua etiologia e fisiopatologia deveriam focar a procura por disfunções em sistemas responsáveis pelo controle do neurodesenvolvimento cerebral.

Acreditou-se durante muito tempo que a esquizofrenia poderia ser explicada como produto de uma função dopaminérgica cerebral alterada (Meltzer e Stahl, 1976; Seeman et al., 1976; Carlson, 1978; Reynolds, 1983). A eficácia da terapia com medicações neurolépticas que agem antagonizando os receptores de dopamina sempre foi um dos alicerces para esta hipótese (Johnstone et al., 1978; Carlson, 1978; Reynolds, 1989). Porém, esta eficácia tem se mostrado apenas parcial, não abrangendo todos os sintomas encontrados.

Outro alicerce para a hipótese dopaminérgica, é o da psicose induzida por anfetamina, uma droga que age em nível de SNC (Sistema Nervoso Central) estimulando o aumento da liberação de dopamina (Sulzer et al., 1990, 1995; Liang et al., 1982; Kahlig et al., 2005). Contudo, a síndrome desencadeada pela anfetamina, se restringe a manifestações de alucinações e delírios, não sendo produzidos nem as alterações da forma do pensamento e nem os sintomas negativos que também são característicos da esquizofrenia (Bell, 1965; Kramer et al., 1967; Snyder., 1973; Lipska et al., 1993).

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

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

O sistema glutamatérgico é o principal sistema excitatório do SNC (Sistema Nervoso Central), e está envolvido em funções cognitivas fundamentais tais como memória e aprendizado. Pesquisas recentes apontam que uma hipoatividade de um subtipo de receptores glutamatérgicos, os receptores tipo *N-methyl-D-aspartato* (NMDA), pode estar envolvida com a esquizofrenia (Deakin e Simpson, 1997; Lindsley et al., 2006). Esses receptores são sofisticados receptores ionotrópicos que são essenciais para a plasticidade neuronal, incluindo os mecanismos de *long-term potentiation* (LTP), sinaptogenese e excitotoxicidade (Bliss e Collingridge, 1993).

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

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

Todavia, pesquisas com compostos que estimulam a atividade NMDA para o tratamento da esquizofrenia não têm produzido resultados consistentes (Buchanan et al. 2007; Tuominen et al. 2005). Estudos em animais sugerem que isto possa ser devido ao desenvolvimento de uma rápida tolerância a esses compostos com a

migração dos receptores NMDA da membrana celular para o compartimento intracelular (Nonget al. 2003). Talvez o desenvolvimento de tratamentos farmacológicos que não atuassem diretamente nos receptores NMDA, como por exemplo ao nível intracelular, pudessem evitar este problema.

#### **1.4 O sistema “NMDA-NO-GMPc”**

Um tratamento alternativo que tem sido proposto seria com drogas que agissem sobre o óxido nítrico (NO), visto que este tem sido relacionado com a esquizofrenia e que se encontra estritamente ligado ao funcionamento glutamatérgico (Bernstein et al., 2005). A enzima que sintetiza o NO no SNC, a óxido nítrico sintase neuronal (nNOS), depende de cálcio para seu funcionamento e está acoplada ao receptor glutamatérgico NMDA. A ativação dos receptores NMDA pelo glutamato, resulta em influxo de cálcio na célula, que se liga à calmodulina e estimula a enzima nNOS a produzir óxido nítrico pela conversão de L-arginina em L-citrulina. O NO, por sua vez, ativa a enzima guanilato ciclase solúvel que aumenta a produção de GMP cíclico (GMPc). Esta via “NMDA-NO-GMPc” tem demonstrado modular a liberação de neurotransmissores relacionados com a esquizofrenia tais como dopamina e glutamato (Lonart et al., 1992; Black et al., 1994).

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

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

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

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

Numa revisão recente dos estudos que investigavam o papel do NO em pacientes com esquizofrenia, nós encontramos inicialmente resultados aparentemente contraditórios. Alguns trabalhos apontavam para um aumento na neurotransmissão mediada pelo NO enquanto que outros indicavam uma diminuição. Todavia chegou-se a conclusão que os estudos apresentando menos fatores confundidores e que possuíam um melhor delineamento, apontavam para um prejuízo na neurotransmissão mediada pelo NO na esquizofrenia (Oliveira et al., 2008).

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

Já em estudos com humanos, três análises histoquímicas (*post-mortem*) de áreas encefálicas de pacientes com esquizofrenia realizadas por Akbarian et al., encontraram evidências que sugerem anormalidades na migração de vias neuronais envolvidas com o NO durante o desenvolvimento cerebral destes pacientes.

Em uma delas, foi relatado um declínio significativo de células neuronais contendo NOS na região cortical pré-frontal e na substância branca superficial subjacente de pacientes com esquizofrenia, e um aumento na substância branca de profundidade superior a 3mm do córtex (Akbarian et al., 1993a). Foi encontrado também número significativamente reduzido de células neuronais contendo NOS na formação hipocampal e no neocórtex do lobo temporal lateral destes pacientes, e número aumentado na substância branca do lobo temporal lateral e em partes da substância branca parahipocampal (Akbarian et al., 1993b). Em 1996, estes achados foram parcialmente replicados em substância branca pré-frontal, com a descrição de declínio nas células neuronais contendo NOS em substância branca superficial (Akbarian et al., 1996).

Esse contexto nos permite questionar se haveria um déficit de óxido nítrico na esquizofrenia. E, indo um pouco mais além, em havendo este déficit, se doadores de óxido nítrico, como por exemplo, o nitroprussiato de sódio, poderiam apresentar um efeito benéfico em pacientes com este transtorno.

### **1.5 Nitroprussiato de sódio**

O nitroprussiato de sódio é um nitrovasodilatador descoberto em 1850 que é capaz de cruzar a barreira hematoencefálica e cujos efeitos hipotensores em seres humanos foram descritos pela primeira vez em 1929. Sofre degradação espontânea no organismo em condições fisiológicas normais em seu metabólito ativo, o NO (Barry, 1989; Ziai e Mirski, 2004). Como já foi visto, o NO ativa a guanilato ciclase levando à produção de GMPc que em seguida influencia uma cascata de proteínas quinases (Oates Já, 1996).

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

Sendo assim, nossa proposta foi a de avaliar se a administração do nitroprussiato de sódio, um doador de NO, poderia produzir uma melhora nos sintomas de pacientes com esquizofrenia.



## **2. OBJETIVO(S)**

Objetivo primário: este trabalho teve o objetivo de avaliar o efeito agudo da administração de nitroprussiato de sódio, nos sintomas positivos, negativos e cognitivos de pacientes com esquizofrenia, que estivessem em um episódio agudo da doença.

Objetivos secundários: avaliar se ocorreria persistência deste efeito de maneira prolongada (ao longo de quatro semanas).

### **3. MATERIAL E MÉTODOS**

#### **3.1 Sujeitos**

Foram incluídos 20 pacientes com esquizofrenia segundo os critérios diagnósticos do DSM-IV TR, em episódio agudo e que necessitaram de internação integral nas Enfermarias de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCRP).

#### **3.2 Seleção da amostra**

Os pacientes foram convidados, no dia da sua internação, a participar do experimento. Na ocasião os pacientes e seus familiares responsáveis foram informados e esclarecidos quanto às características e implicações do estudo, e assinaram o consentimento livre e esclarecido (conforme Resolução nº 196/96 sobre Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Ministério da Saúde), apresentado em formulário padrão do HCRP (foi ressaltado também que a não aceitação em participar do estudo não traria qualquer implicação ao seu acompanhamento clínico).

Os pacientes tiveram ainda que atender aos seguintes critérios:

##### **Critérios de inclusão**

- Pacientes de ambos os sexos, com diagnóstico de esquizofrenia e em tratamento antipsicótico.
- Idade entre 18 e 45 anos.
- Pacientes em episódio agudo da doença, requerendo internação integral, conforme indicação clínica realizada pelo serviço de saúde mental no qual estavam em acompanhamento.

### **Crítérios de exclusão**

- Presença de condição médica relevante (doenças cardiovasculares, doenças neurológicas, insuficiência renal, doença hepática, hipotireoidismo, hiponatremia, hipovitaminose B12, gravidez, amamentação).
- História de hipersensibilidade ao nitroprussiato de sódio.
- Diagnóstico de abuso ou dependência de substâncias segundo os critérios do DSM-IV TR.

Quando um paciente é internado em umas das Enfermarias de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da FMUSP – Ribeirão Preto, são feitos de rotina todos os exames necessários para identificação de uma condição médica geral relevante: anamnese detalhada (história clínica e exame físico) com informações colhidas do próprio paciente, de seus familiares e de seu prontuário médico; tomografia computadorizada de crânio; avaliação cardiológica; função renal (uréia e creatinina); avaliação hepática (TGO, TGP, Bilirrubinas, albumina, TP); função tireoidiana (TSH e T4 livre); *screening* para drogas de abuso; teste de gravidez.

Os pacientes que compuseram cada grupo foram emparelhados quanto à idade, sexo, escolaridade, tempo de doença e tempo de tratamento antipsicótico.

### **3.3 Instrumentos de avaliação**

As escalas de sintomas foram escolhidas de modo a permitir a avaliação dos sintomas positivos e negativos dos pacientes durante a infusão das drogas experimentais e por mais quatro semanas após o término da infusão.

Testes cognitivos foram selecionados para acessar funções que sabidamente estão alteradas em pacientes com esquizofrenia (atenção, memória operacional, fluência verbal), antes da infusão e após doze horas da infusão.

- **Entrevista Clínica Estruturada para o DSM – IV:**

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

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

Foi utilizada a Escala de Avaliação Psiquiátrica Breve (*Brief Psychiatric Rating Scale* - BPRS, Overall e Gorham, 1962) modificada por Bech (1986), traduzida e adaptada para o português (Zuardi e col., 1994).

Essa versão é composta por 18 itens da escala original desenvolvida por Overall e Gorham (1962). Cada item é pontuado por um entrevistador treinado no uso da mesma, com escore variando entre 0 (mínimo - ausente) e 4 (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) (Crippa et al., 2002).

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

A PANSS foi desenvolvida a partir da BPRS e da PRS (*Psychopathology Rating Scale*) com o intuito de se avaliar, como diz o nome, os sintomas positivos e negativos da esquizofrenia. Ela é composta por 30 itens, sendo um grupo de 7 sintomas positivos da esquizofrenia, outro de 7 sintomas negativos e 16 itens restantes que constituem uma escala de psicopatologia geral.

Neste estudo nós utilizamos a escala negativa da versão traduzida e adaptada por Vessoni (1993) de modo a avaliar a intensidade dos sintomas negativos nos pacientes com esquizofrenia.

- **Stroop Color Word Test (SCWT - STROOP, 1935)** (Figura 1)

O SCWT é um teste desenvolvido com o intuito de avaliar a atenção seletiva, sendo reconhecidamente rebaixado o desempenho de pacientes portadores de esquizofrenia neste teste.

Foram utilizados dois cartões ao invés dos três inicialmente propostos por Stroop, seguindo procedimento usado por Liddle e Morris (1991). Foram utilizados o primeiro cartão (denominado prancha I, no presente estudo), com 100 palavras que designam cinco cores, impressas na cor preta e o terceiro cartão com 100 palavras que designam as mesmas cores, impressas em cores incongruentes com a designação (denominado prancha II, no presente estudo).

A tarefa consistiu em ler a prancha I e designar as cores da prancha II. Foi aferido o tempo, em segundos, gasto para as tarefas e o número de erros cometidos, de acordo com o método proposto por Seabra (1987).

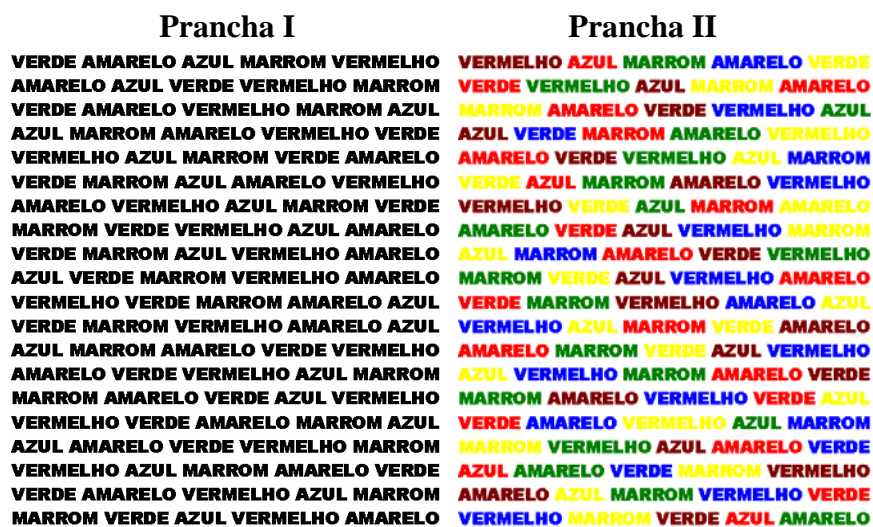


Figura 1 : Versão em cartão do Stroop Color Word Test, conforme utilizado por LIDDLE e MORRIS (1991). A prancha I apresenta 100 palavras escritas em preto, que devem ser lidas. A prancha II apresenta 100 palavras escritas em cores diferentes da que designam (a tarefa consiste em nomear as cores e não ler as palavras).

- **N-back**

A N-back é uma tarefa que avalia a memória operacional. Tem a duração média de 6 minutos. Consiste de séries de números apresentados ao examinando onde ele é requisitado, a intervalos variáveis, a relatar o número visto “n” posições atrás na seqüência.

Uma versão do teste impressa em cartões plastificados foi usada neste estudo, com dois blocos distintos apresentados de forma intercalada. O primeiro e o terceiro com cinco perguntas cada sobre o último número visto (“0-back”, tarefa controle), e o segundo e quarto blocos com cinco perguntas cada sobre o número apresentado duas cartas antes da última (“2-back”).

Foram computados o número de erros realizados durante a apresentação dos estímulos.

- **FAS**

Teste de Fluência Verbal (FAS) – O FAS é um teste amplamente utilizado na literatura para aferição da fluência verbal, função esta que é sabidamente prejudicada em portadores de esquizofrenia.

A tarefa consistia de um período de três minutos (1 minuto para cada letra – F, A e S) para que o voluntário produzisse o maior número de palavras começando com as referidas letras. Não foram considerados para a avaliação nomes de marcas de produtos, nomes próprios ou variações a partir de uma mesma raiz (e.g. faca, faquinha e facão).

### 3.4 Drogas

- **Nitroprussiato de sódio**

**Nipride®** (Biolab Sanus): pó liofilizado para infusão endovenosa. Caixa com cinco frascos-ampola contendo: 50mg de Nitroprussiato de sódio dihidratado em cada frasco, além de mais cinco ampolas de diluente com 2 ml cada.

O nitroprussiato de sódio foi utilizado em infusão endovenosa contínua controlada, em dose de 0,5 mcg/kg/min durante 240 minutos, com o paciente sendo rigorosamente monitorado. Essa dose poderia ser diminuída ou até mesmo a infusão poderia ser interrompida caso ocorressem alterações significativas da pressão arterial (PA) ou de outros parâmetros hemodinâmicos do voluntário.

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 uma infusão entre 0,5 a 1,5 mcg/kg/min (Oates Já, 1996).

Dispõe-se, para utilização, de ampolas com 50mg da droga, normalmente diluídos em 2 ml de solvente e adicionados a 250 ml de soro glicosado 5%, com concentração final de 200 mg/ml.

Como existe uma sensibilidade da substância à luz, apenas soluções recentes (no máximo 6 horas após o preparo) foram utilizadas, e o frasco, assim como o equipo, eram envoltos com material opaco.

- **Placebo**

O Placebo era constituído de soro glicosado 5%.

### **3.5 Procedimento**

Foi um estudo duplo cego randomizado.

Após a internação integral, os pacientes permaneciam em tratamento com medicação antipsicótica padrão por um período inicial necessário para que uma investigação clínica fosse realizada (levando em consideração os critérios de inclusão e exclusão). Posteriormente ao convite e consentimento para participação no estudo, os pacientes eram randomizados para um dos dois grupos de tratamento: nitroprussiato de sódio ou placebo.

O nitroprussiato de sódio foi utilizado em infusão endovenosa contínua, sob monitorização rigorosa, em dose de 0,5 mcg/kg/min, durante 240 minutos. Para sua administração foi utilizada bomba de infusão e o medicamento era preparado e administrado por profissional médico anesthesiologista experiente no seu uso.



O placebo foi administrado da mesma forma que o nitroprussiato, também sendo recoberto com papel alumínio, para se manter o estudo cego ao psiquiatra avaliador.

Depois que o paciente concordava em participar do estudo e que ele e o seu familiar responsável assinavam o termo livre e esclarecido, o mesmo era alojado em uma enfermaria especialmente organizada para a realização do estudo, nas dependências da Enfermaria de Psiquiatria do HC-FMRP, equipada com aparelho de monitoração cardiológica, O2 e aspirador centrais. O estudo era realizado pela manhã, logo após o voluntário ter tomado o desjejum rotineiro da unidade.

Antes de iniciar o experimento, era instalada a monitorização cardíaca e o voluntário submetido a uma punção venosa para manutenção de uma via para administração das drogas experimentais (nitroprussiato de sódio ou placebo).

Os sintomas clínicos dos pacientes foram avaliados com as escalas BPRS e PANSS negativa, imediatamente antes do início da monitorização cardíaca e posteriormente a cada hora que se seguia ao início da administração da droga durante um período total de 4 horas de infusão. Uma vez encerrada a infusão, o paciente era novamente avaliado após um período de 12 horas do início do experimento.

Transcorridas 24 horas do início do experimento, a BPRS e PANSS negativa eram mais uma vez aplicadas nos pacientes, que passavam, então, a ser avaliados diariamente através destas escalas, por uma semana.

Após a primeira semana, estas escalas passavam a ser aplicadas semanalmente até um período total de quatro semanas de estudo.

A avaliação cognitiva, através das escalas SCWT, *N-Back* e FAS, era realizada somente em duas oportunidades (uma hora antes do início do experimento e 12 horas após), para minimizar possível efeito de aprendizado.

Todas essas avaliações foram feitas pelo pesquisador responsável que é psiquiatra e médico colaborador das enfermarias onde foi realizado este estudo. Os pacientes permaneceram internados por pelo menos trinta dias, estando em concordância com o tempo necessário para realização das avaliações supracitadas. Em ambos os grupos, os pacientes prosseguiram em uso da medicação antipsicótica padrão durante todo o estudo.

Durante o período do estudo, os pacientes eram cuidados pelos médicos e pela equipe técnica da enfermaria na qual estavam internados, que permaneciam disponíveis 24 horas por dia, todos os dias da semana.

Os pacientes, a equipe técnica da enfermaria, em que o estudo foi realizado, e o investigador que realizava as avaliações clínicas e neuropsicológicas não eram informados sobre que droga o paciente havia utilizado na sessão experimental. Estava previsto que no caso do surgimento de efeitos colaterais ou de piora clínica do paciente, o experimento poderia ser suspenso. A segurança e o bem estar dos pacientes em estudo foram prioridades em todos os momentos.

### **3.6 Análise dos resultados**

A análise estatística deste estudo foi feita utilizando-se o “Statistical Package for the Social Sciences” (SPSS), versão 16.0.

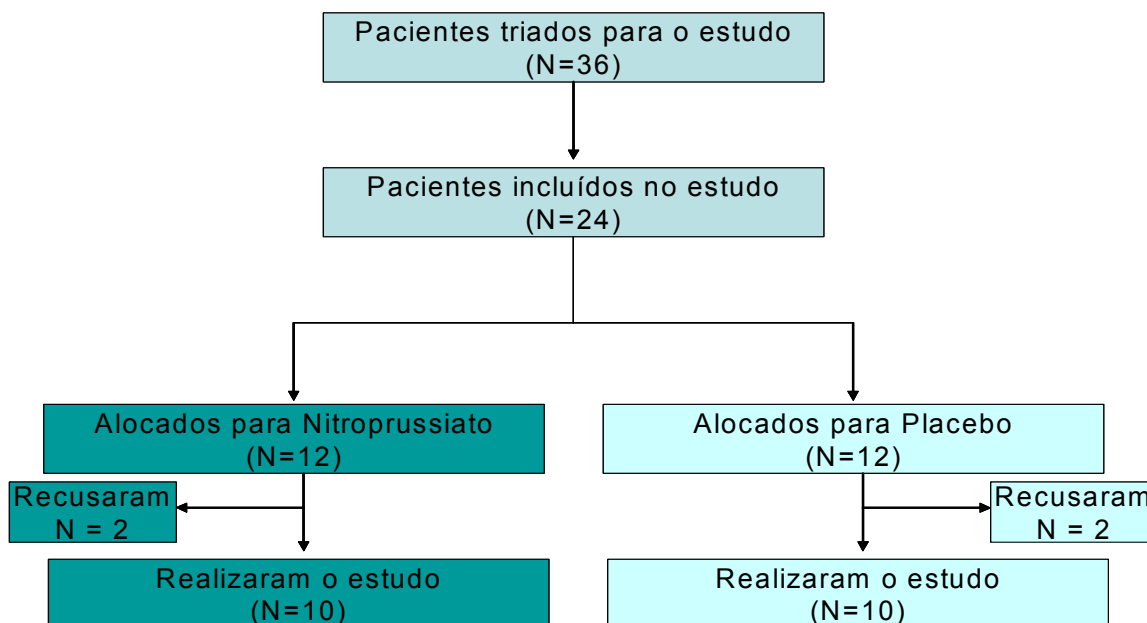
As características clínicas e demográficas foram comparadas através de análise não-paramétrica para os dados categoriais (teste do  $\chi^2$ ) e paramétrica para os dados nominais com distribuição normal (teste t para amostras independentes).

Para a avaliação dos efeitos da adição do nitroprussiato ou placebo ao tratamento tanto nos parâmetros fisiológicos, quanto nos sintomas clínicos e cognitivos foi realizada análise de variância de medidas repetidas com fator tempo, droga e interação entre os dois fatores. Quando a interação entre os dois fatores foi significativa, realizou-se o teste t para amostras independentes em cada ponto de avaliação. Realizou-se, também, análise de variância de medidas repetidas dos dois grupos de maneira independente; ou teste t pareado quando houvesse apenas duas medidas ao longo do tempo.

Foram consideradas diferenças estatisticamente significativas quando  $p \leq 0,05$ .

#### 4. RESULTADOS

O fluxo de pacientes desse estudo é mostrado na figura 2. Quatro pacientes foram retirados devido a recusa no dia de fazer o experimento (dois em cada grupo).



**Figura 2.** Fluxograma dos pacientes incluídos no estudo.

As características clínicas e demográficas dos pacientes são apresentadas na tabela 1. Observa-se que estão pareados todos os parâmetros de confusão, tais como idade, escolaridade, tempo de doença, gênero, subtipo diagnóstico e tipos de antipsicótico em uso.

Tabela 1. Características demográficas e clínicas dos sujeitos

	Grupos						Estatística			
	Nitroprussiato (n=10)		Placebo (n=10)		t	GL	p			
	Média	EP	Média	EP						
Idade	25,5	2,13	25,6	1,23	0	18	0,97			
Educação (em anos)	7,9	0,67	8	0,82	0,9	18	0,93			
Tempo de doença (em meses)	34,2	8,72	38,4	10,09	0,3	18	0,76			
	N	%	N	%	X <sub>2</sub>	GL	p			
Gênero					<0,01	1	1			
Masculino	7	70,0%	7	70,0%						
Feminino	3	30,0%	3	30,0%						
Estado civil					1,1	1	0,31			
Solteiros	10	100,0%	9	90,0%						
Casados	0	0,0%	1	10,0%						
Etnia					<0,01	2	1			
Branços	4	40,0%	4	40,0%						
Pardos	4	40,0%	4	40,0%						
Negros	2	20,0%	2	20,0%						
Diagnóstico pelo DSM-IV					4,1	3	0,25			
Esquizofrenia paranóide	6	60,0%	7	50,0%						
Esquizofrenia desorganizada	3	30,0%	1	7,1%						
Esquizofrenia catatônica	1	10,0%	0	0,0%						
Esquizofrenia indiferenciada	0	0,0%	2	14,3%						
Tratamento (medicações)					2	1	0,16			
Antipsicótico de 1ª geração	5	50,0%	2	20,0%						
Antipsicótico de 2ª geração	5	50,0%	8	80,0%						

EP=erro padrão da média; N=número absoluto; % =porcentagem ; t=teste t para amostras independentes;  
 X<sub>2</sub>=teste do qui-quadrado; GL= grau de liberdade; p=significância estatística; DSM -  
 IV=Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4ª edição

#### 4.1 Parâmetros fisiológicos (Pressão Arterial, Frequência Cardíaca e Saturação de Oxigênio), e efeitos colaterais

Não foram observadas diferenças estatísticas entre o grupo nitroprussiato e o placebo para nenhum dos parâmetros fisiológicos aferidos em nenhum dos cinco momentos de registro dos mesmos (*baseline*, 60 minutos, 120 minutos, 180 minutos e 240 minutos).

A análise de variância de medidas repetidas para a pressão arterial sistólica (PAS), considerando os fatores tempo e droga, não apontou efeito do tempo (F=0,62; gl=4-64; p=0,65), da droga (F=0,65; gl=1-16; p=0,43), nem interação tempo e droga (F=2,21; gl=4-64; p=0,08) – gráfico 1.

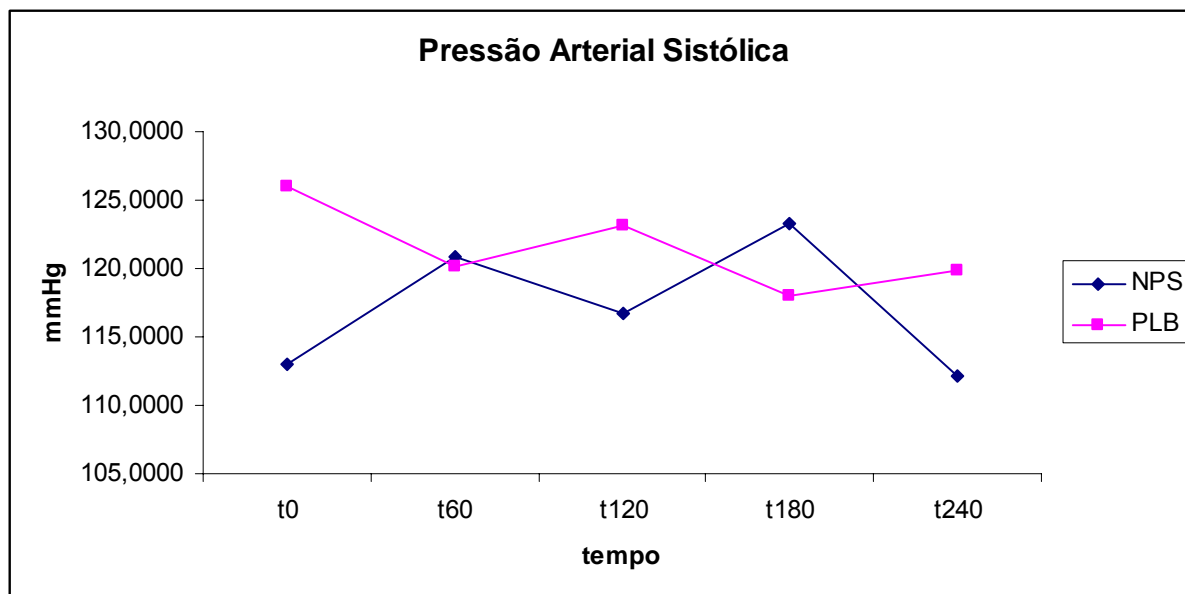


Gráfico 1: Valores de PAS em 5 fases do experimento conforme o grupo estudado (NPS- nitroprussiato / PLB- placebo); t0- *baseline*, t60- 60 minutos de infusão, t120- 120 minutos de infusão, t180- 180 minutos de infusão e t240- 240 minutos de infusão.

Tal achado também foi reproduzido para a pressão arterial diastólica (PAD), não tendo sido encontrado efeito do tempo ( $F=1,08$ ;  $gl=4-64$ ;  $p=0,65$ ), da droga ( $F=0,94$ ;  $gl=1-16$ ;  $p=0,35$ ), nem interação tempo e droga ( $F=2,17$ ;  $gl=4-64$ ;  $p=0,16$ ) – gráfico 2.

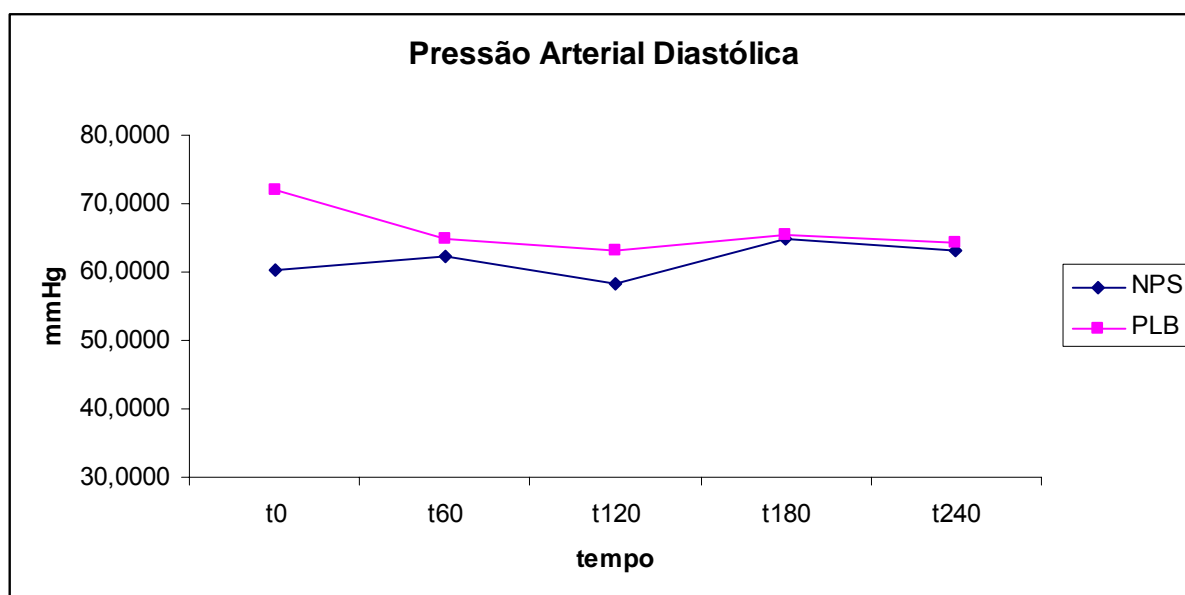


Gráfico 2: Valores de PAD em 5 fases do experimento conforme o grupo estudado (NPS- nitroprussiato / PLB- placebo); t0- *baseline*, t60- 60 minutos de infusão, t120- 120 minutos de infusão, t180- 180 minutos de infusão e t240- 240 minutos de infusão.

O mesmo aconteceu com a frequência cardíaca (FC), não tendo sido encontrado efeito do tempo ( $F=0,75$ ;  $gl=4-64$ ;  $p=0,56$ ), da droga ( $F=2,12$ ;  $gl=1-16$ ;  $p=0,16$ ), nem interação tempo e droga ( $F=0,69$ ;  $gl=4-64$ ;  $p=0,60$ ) – gráfico 3.

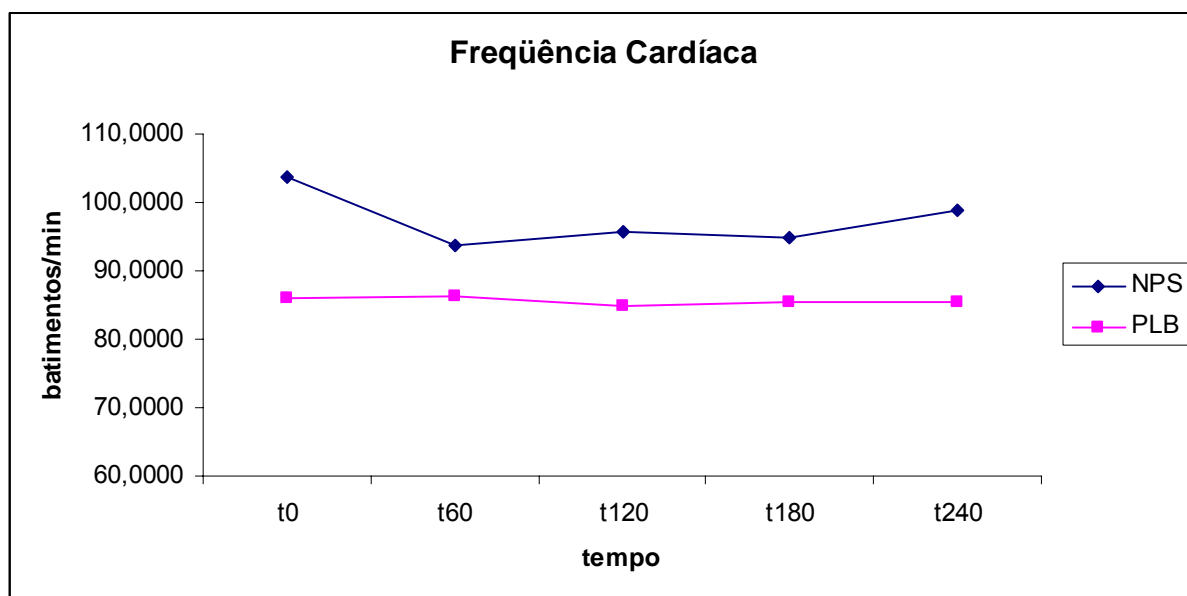


Gráfico 3: Valores de FC em 5 fases do experimento conforme o grupo estudado (NPS- nitroprussiato / PLB- placebo); t0- *baseline*, t60- 60 minutos de infusão, t120- 120 minutos de infusão, t180- 180 minutos de infusão e t240- 240 minutos de infusão.

E também com a oxigenação sanguínea ( $FO_2$ ): [tempo ( $F=1,08$ ;  $gl=4-64$ ;  $p=0,65$ ), droga ( $F=0,94$ ;  $gl=1-16$ ;  $p=0,35$ ), interação tempo e droga ( $F=2,17$ ;  $gl=4-64$ ;  $p=0,16$ )] – gráfico 4.

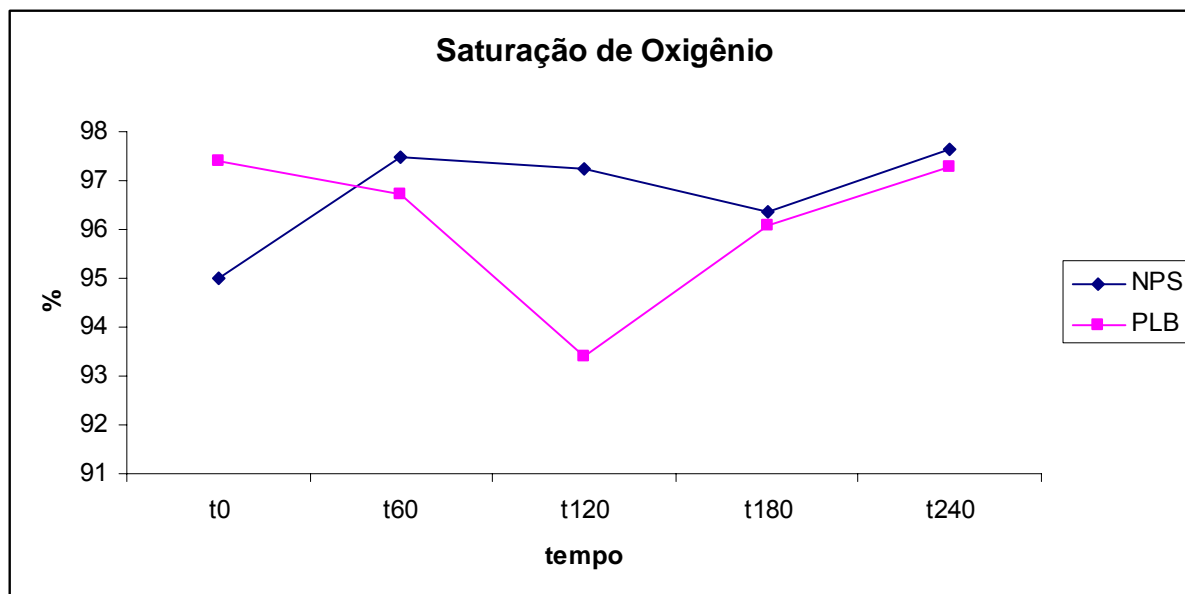


Gráfico 4: Valores de  $FO_2$  em 5 fases do experimento conforme o grupo estudado (NPS- nitroprussiato / PLB- placebo); t0- *baseline*, t60- 60 minutos de infusão, t120- 120 minutos de infusão, t180- 180 minutos de infusão e t240- 240 minutos de infusão.

Em relação aos efeitos colaterais, não foram relatados efeitos colaterais significativos em nenhum dos dois grupos.

#### 4.2 Avaliação com a BPRS

A análise de variância de medidas repetidas evidenciou um efeito do fator tempo ( $F=12,89$ ;  $gl=15-270$ ;  $p<0,01$ ), droga ( $F=12,91$ ;  $gl=1-18$ ;  $p<0,01$ ) e uma interação entre fator tempo e fator droga ( $F=9,42$ ;  $gl=15-270$ ;  $p<0,01$ ), para a pontuação total da BPRS.

Quando avaliados de maneira independente, o grupo NPS apresenta diferenças de todas as avaliações com a BPRS, quando comparadas suas medidas entre si ( $F=15,65$ ;  $gl=15-135$ ;  $p<0,01$ ). Já o grupo PLB não apresenta diferenças entre os escores de cada ponto de avaliação comparados entre si ( $F=1,55$ ;  $gl=15-135$ ;  $p=0,1$ ).

A realização de teste t para amostras independentes em cada ponto demonstrou diferenças entre os escores do grupo NPS e PLB a partir da segunda



hora de avaliação. Essa diferença persistiu em todas as avaliações nas quatro semanas do estudo (Gráfico 5).

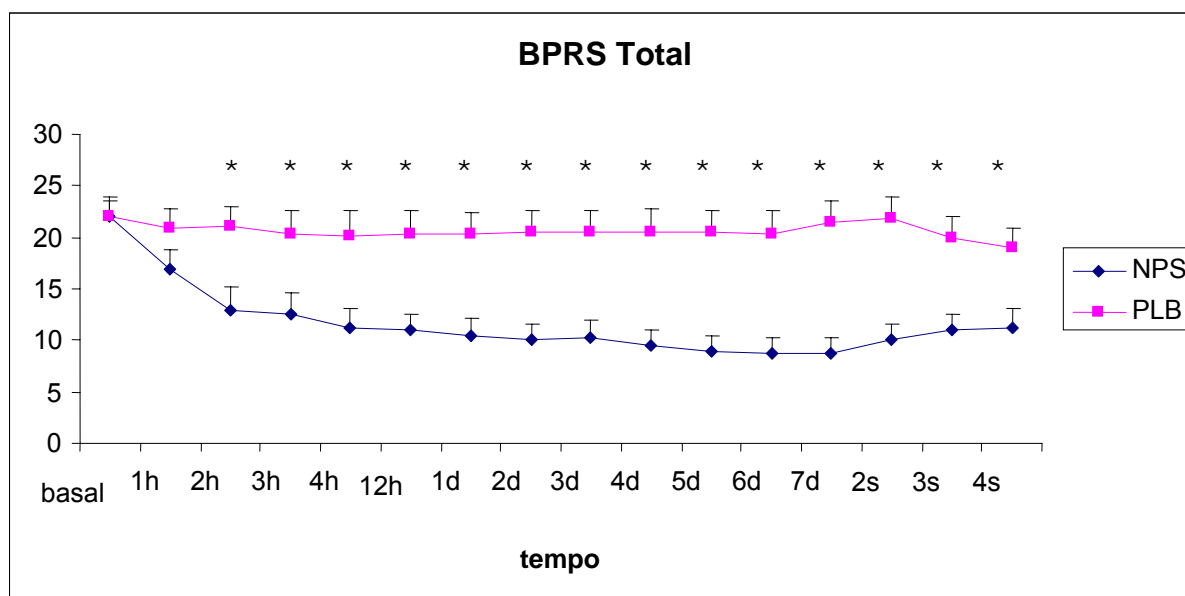


Gráfico 5- Pontuação total da BPRS para os dois grupos (NPS e PLB), em cada um dos pontos de avaliação. NPS significa nitroprussiato de sódio, PLB significa placebo. h = hora, d = dia, s = semana. As barras de erros representam o erro padrão. O asterisco (\*) representa diferença significativa com  $p < 0,02$ .

#### 4.2.1 Efeito do NPS avaliados através das subescalas da BPRS

A comparação do efeito do NPS com o PLB através das subescalas da BPRS apontou um comportamento muito semelhante ao observado com os escores totais da BPRS para três das subescalas: Distúrbio do Pensamento (tempo-  $F=15,96$ ;  $gl=15-270$ ;  $p<0,01$ ; droga-  $F=8,09$ ;  $gl=1-18$ ;  $p=0,01$ ; interação-  $F=6,32$ ;  $gl=15-270$ ;  $p<0,01$ ), Ansiedade – Depressão (tempo-  $F=3,174$ ;  $gl=15-270$ ;  $p<0,01$ ; droga-  $F=4,73$ ;  $gl=1-18$ ;  $p=0,04$ ; interação-  $F=2,34$ ;  $gl=15-270$ ;  $p<0,01$ ) e Retardo – Isolamento (tempo-  $F=6,06$ ;  $gl=15-270$ ;  $p<0,01$ ; droga-  $F=2,64$ ;  $gl=1-18$ ;  $p<0,12$ ; interação-  $F=8,46$ ;  $gl=15-270$ ;  $p<0,01$ ), Já a subescala Ativação apontou apenas efeito do fator tempo ( $F=3,38$ ;  $gl=15-270$ ;  $p=0,44$ ), mas não da droga ( $F=3,25$ ;  $gl=1-18$ ;  $p=0,09$ ) e nem interação tempo/droga ( $F=1,24$ ;  $gl=15-270$ ;  $p=0,24$ ).

### 4.3 Avaliação com a PANSS negativa

Assim como ocorreu com a BPRS, a análise de variância de medidas repetidas considerando os escores da PANSS negativa também evidenciou efeito do fator tempo ( $F=6,53$ ;  $gl=15-270$ ;  $p<0,01$ ), droga ( $F=8,2$ ;  $gl=1-18$ ;  $p=0,01$ ) e uma interação entre fator tempo e fator droga ( $F=7,25$ ;  $gl=15-270$ ;  $p<0,01$ ).

Quando avaliados de maneira independente, o grupo NPS apresenta diferenças nos escores da PANSS negativa, quando comparadas suas medidas entre si ( $F=8,94$ ;  $gl=15-270$ ;  $p<0,01$ ). Já o grupo PLB não apresenta diferenças entre os escores de cada ponto de avaliação comparados entre si ( $F=0,51$ ;  $gl=15-270$ ;  $p=0,93$ ).

A realização de teste t para amostras independentes em cada ponto demonstrou diferenças entre os escores do grupo NPS e PLB a partir da terceira hora de avaliação. Essa diferença persistiu em todas as avaliações nas quatro semanas do estudo (Gráfico 6).

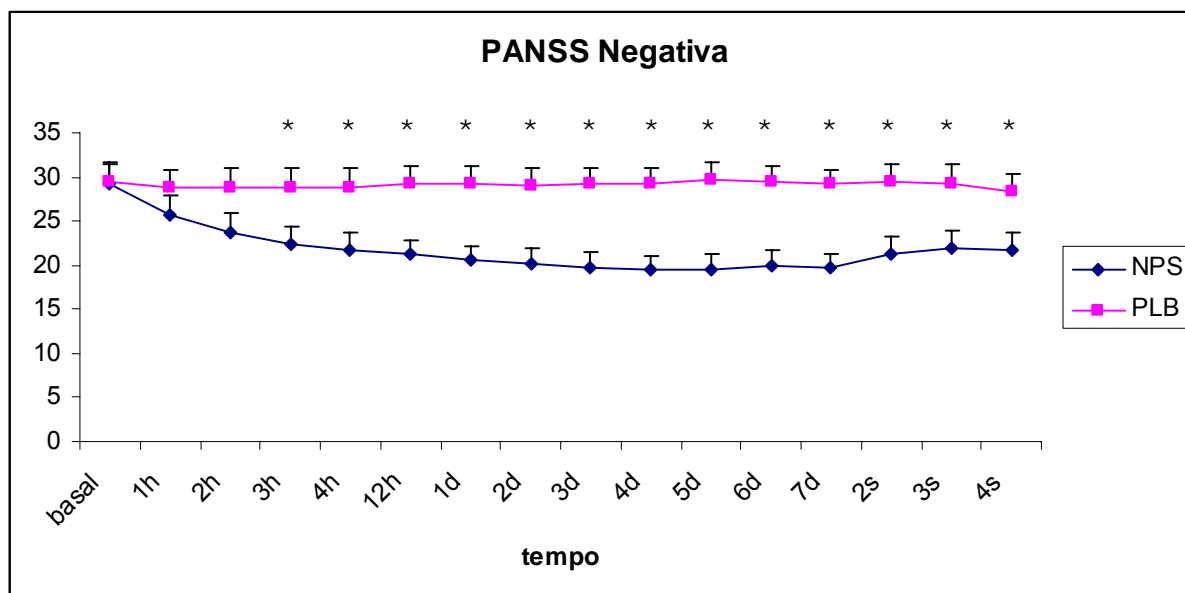


Gráfico 6- Pontuação da PANSS negativa para os dois grupos (nitroprussiato – NPS; e placebo – PLB), em cada um dos pontos de avaliação. NPS significa nitroprussiato de sódio, PLB significa placebo. h = hora, d = dia, s = semana. As barra de erros representam o erro padrão. O asterisco (\*) representa diferença significativa com  $p < 0,03$ .

#### 4.4 Eficácia em sintomas cognitivos

A comparação entre os dois grupos (NPS e PLB) em relação ao desempenho nos testes cognitivos novamente identificou clara superioridade da adição do NPS em relação ao PLB ao tratamento antipsicótico habitual.

Em relação ao SCWT, a análise de variância de medidas repetidas considerando o tempo de realização da leitura da prancha 1 apontou um efeito do fator tempo ( $F=6,98$ ;  $gl=1-15$ ;  $p=0,02$ ), mas não da droga ( $F=1,46$ ;  $gl=1-15$ ;  $p=0,24$ ) e nem interação entre tempo e droga ( $F=0,03$ ;  $gl=1-15$ ;  $p=0,85$ ). A análise do número de erros nesta prancha 1 não evidenciou efeito do tempo ( $F=2,4$ ;  $gl=1-15$ ;  $p=0,14$ ), da droga ( $F=0,18$ ;  $gl=1-15$ ;  $p=0,68$ ) e nem interação entre tempo e droga ( $F=0,03$ ;  $gl=1-15$ ;  $p=0,86$ ).

Em relação à prancha 2 do SCWT, o que se encontrou foi uma interação entre o tempo e a droga no número de erros para nomeação das cores incongruentes ( $F=5,54$ ;  $gl=1-15$ ;  $p=0,03$ ), mas não do tempo ( $F=0,57$ ;  $gl=1-15$ ;  $p=0,46$ ) e nem da droga isoladamente. ( $F=0,03$ ;  $gl=1-15$ ;  $p=0,85$ ). Quanto ao tempo para nomeação das cores incongruentes, a análise de variância de medidas repetidas não apontou efeito do tempo ( $F=0,02$ ;  $gl=1-15$ ;  $p=0,89$ ), da droga ( $F=0,71$ ;  $gl=1-15$ ;  $p=0,42$ ), ou interação entre elas ( $F=2,32$ ;  $gl=1-15$ ;  $p=0,15$ ).

Naquelas situações em que a análise de variância de medidas repetidas identificou alguma interação, foi realizado teste t pareado, considerando os grupos independentemente. Assim, a realização de teste t pareado para os dois grupos (NPS e PLB) individualmente mostrou que aqueles pacientes que receberam NPS cometeram menos erros na segunda avaliação de nomeação de cores incongruentes, mas não aqueles que receberam PLB (Tabela 2).

No F A S, a análise de variância de medidas repetidas apontou um efeito do tempo ( $F=9,37$ ;  $gl=1-16$ ;  $p=0,01$ ), mas não da droga ( $F=0,08$ ;  $gl=1-16$ ;  $p=0,78$ ) e nem interação entre os dois ( $F=0,03$ ;  $gl=1-16$ ;  $p=0,85$ ).

Na N-Back, entretanto, identificou-se um efeito do tempo ( $F=7,63$ ;  $gl=1-14$ ;  $p=0,01$ ), da droga ( $F=7,76$ ;  $gl=1-14$ ;  $p=0,01$ ) e também interação entre os dois ( $F=15,24$ ;  $gl=1-14$ ;  $p<0,01$ ). Assim, foi realizado teste t pareado para os grupos NPS e PLB isoladamente, que mostrou que aqueles que receberam NPS apresentaram melhora significativa no desempenho, mas não aqueles que receberam o PLB (Tabela 2).

**Tabela 2. Testes cognitivos**

	Grupos									
	Nitroprussiato (n=8)					Placebo (n=10)				
	Média	EP	t	gl	p	Média	EP	t	gl	p
SCW T										
Prancha 1 Tempo Basal	90,29	7,87				112,6	14,4			
Prancha 1 Tempo Pós-Droga	80,14	8,74				100,9	13,7			
Prancha 1 Erros Basal	2,57	0,92				3,5	2,42			
Prancha 1 Erros Pós-Droga	0,43	0,53				0,8	0,41			
Prancha 2 Tempo Basal	159	15,71				200,8	17,2			
Prancha 2 Tempo Pós-Droga	174,29	28,38				183	16,4			
Prancha 2 Erros Basal	12,57	3,35	2,5	7	0,05*	10,5	3,9	1,1	9	0,29
Prancha 2 Erros Pós-Droga	8,29	0,43				12,7	0,51			
F A S										
Basal	14,62	4,59				18,4	3,55			
Pós-Droga	20,62	3,55				20	2,73			
N-Back (Erros)										
Basal	8,33	0,76	2,8	7	0,04*	8,9	0,67	1,6	9	0,14
Pós-Droga	4,83	1,08				9,5	0,56			

EP=erro padrão da média; N=número absoluto; t=teste t pareado; gl=grau de liberdade;  
 \*=  $p \leq 0,05$

#### **4.5 Perfil de uso de medicamentos durante o acompanhamento**

Uma outra observação importante, mais de natureza clínica, diz respeito ao perfil de uso das medicações antipsicóticas habituais durante o período de observação da pesquisa (quatro semanas).

Como o estudo se propunha a observar o efeito da adição de NPS ou PLB ao tratamento antipsicótico habitual, a equipe terapêutica da unidade tinha liberdade para modificar as prescrições conforme a necessidade clínica do paciente.

Assim, o que foi observado é que aquele grupo que recebeu infusão aguda do NPS manteve um uso de antipsicótico mais estável, com três pacientes não tendo modificação alguma da sua prescrição durante todo o estudo (contra nenhum do grupo PLB), dois pacientes tiveram suas medicações trocadas, um após a primeira semana do estudo e o outro na terceira semana (no grupo PLB três pacientes tiveram suas medicações trocadas, dois na segunda semana e um na terceira). Os outros pacientes de ambos os grupos mantiveram suas medicações, porém com aumentos de dose até o final do estudo.

## 5. DISCUSSÃO

Este foi o primeiro trabalho, ao menos de nosso conhecimento, que identificou uma melhora clínica significativa, em sintomas positivos, negativos e cognitivos de pacientes com esquizofrenia após a administração de nitroprussiato de sódio, em adição ao tratamento antipsicótico habitual, quando comparado com o placebo. Esta melhora se mostrou expressiva tanto nas primeiras horas do experimento, quanto ao final das quatro semanas de avaliação dos pacientes, confirmando assim a hipótese de que uma substância doadora de óxido nítrico pudesse ter efeitos benéficos em pacientes com esquizofrenia.

Anteriormente, somente dois estudos haviam procurado investigar o efeito de drogas que agissem diretamente na via “NMDA-NO-GMPc” em pacientes com esquizofrenia, e ambos não haviam encontrado resultados animadores.

No primeiro deles, em 1997, Deutsch et al. adicionaram o Azul de Metileno (uma droga que impede a ativação da enzima guanilato ciclase solúvel pelo NO) ao tratamento antipsicótico padrão de oito pacientes com esquizofrenia, que tinham uma duração média de 18.3 anos (+6.2) de doença. Não foi utilizado grupo placebo. Eles encontraram uma melhora discreta da CGI (Clinical Global Impression), sem melhoras significantes na BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) ou na SANS (Schedule for the Assessment of Negative Symptoms) (Deutsch et al., 1997).

Posteriormente, em 2008, Goff et al. trataram 15 pacientes com esquizofrenia, em uso de dose estável de antipsicótico, com dose única de sildenafil que é um inibidor da enzima fosfodiesterase 5 (PDE5). Esta enzima metaboliza o GMPc em 5’GMP e, conseqüentemente, sua inibição aumenta os níveis de GMPc, estimulando a parte final da via “NMDA-NO-GMPc”. Os pacientes foram randomizados em três grupos: placebo, sildenafil 50mg/dia e sildenafil 100mg/dia, sendo avaliados com a

BPRS, o *Hopkins verbal learning test* (HVLT) e o *logical memory test* (LMT), antes e após a administração das drogas experimentais. Não houve diferenças estatisticamente significantes entre os grupos em relação ao desempenho nas escalas utilizadas (Goff et al, 2008).

A melhora observada no presente estudo foi global e, além de ter sido estatisticamente significativa já nas primeiras 4 horas de administração da droga, se manteve até o final das 4 semanas de experimento.

É interessante lembrar que apesar da grande variedade de drogas antipsicóticas disponíveis atualmente, a maior parte dos pacientes com esquizofrenia permanecem com algum grau de sintomas negativos residuais e de déficits cognitivos que prejudicam seu funcionamento socio-ocupacional.

Apesar disto, existia a idéia de que alguns antipsicóticos de segunda geração poderiam ser mais eficazes que as drogas de primeira geração para tratamento de sintomas negativos, cognitivos e depressivos de pacientes com esquizofrenia. No entanto, em uma revisão recente, Tandon et al. não encontraram diferenças significativas entre as medicações antipsicóticas de primeira e segunda geração no que concerne a sua eficácia em qualquer das dimensões psicopatológicas citadas (Tandon et al., 2008).

Neste contexto, os resultados evidenciados no presente trabalho tornam-se ainda mais interessantes, já que além de uma melhora significativa dos sintomas positivos no grupo de pacientes medicados com NPS em relação ao grupo placebo (constatada através da análise dos escores da subescala distúrbio do pensamento da BPRS), foi encontrada uma melhora significativa dos sintomas negativos (constatada através da análise dos escores tanto da subescala retardo/isolamento da BPRS, quanto da subescala PANSS negativa), e também uma melhora

significativa de sintomas depressivo-ansiosos (constatada através da análise dos escores da subescala ansiedade/depressão da BPRS).

Em relação as avaliações cognitivas, foram incluídos neste trabalho testes voltados para a análise das funções que estão mais freqüentemente alteradas em pacientes com esquizofrenia, quais sejam: atenção (Addington & Addington, 1998), memória operacional (Saykin et al., 1991) e funções executivas do pensamento (Sharma et al., 2003). Portanto, foram utilizados: o Stroop color word test (SCWT) – que investiga atenção seletiva (Stroop, 1935); o N-back – que investiga memória operacional (Gevins & Cutillo, 1993); e o FAS – que é um teste de fluência verbal, uma função executiva do pensamento (COWAT – *Controlled Oral Word Association Test* – de Benton & Hamsher, 1976).

A esquizofrenia está associada com um declínio generalizado no funcionamento cognitivo. E apesar destes déficits cognitivos serem os mais fortes preditores de recuperação funcional a longo prazo para pacientes com esquizofrenia, eles estão entre os sintomas mais resistentes aos tratamentos disponíveis (Velligan et al 1997; Green et al 2000; McGurk et al 2004; Kurtz et al., 2008).

A melhora significativa no desempenho no SCWT e no N-back, observada no grupo que recebeu NPS, mas não no grupo que recebeu o PLB, sugere que o tratamento com NPS teve um impacto significativo sobre o funcionamento cognitivo destes pacientes, corrigindo déficits de atenção seletiva e memória operacional.

Para evitar efeitos confundidores de variáveis clínicas e demográficas, o processo de seleção e emparelhamento dos dois grupos foi bastante cuidadoso e criterioso, não havendo diferenças identificadas entre ambos em nenhum dos parâmetros avaliados (Tabela 1).



Em relação ao mecanismo pelo qual a adição de NPS ao tratamento antipsicótico propicia melhora clínica, uma primeira possibilidade que merece ser discutida tem a ver com o mecanismo vasomotor do NPS, que poderia ser apontado como possível responsável, talvez propiciando uma melhor perfusão sangüínea cerebral ou um outro efeito cardiovascular, secundário a uma vasodilatação gerada pelo NO. Essa possibilidade fica bastante minimizada, uma vez que os resultados observados não mostram diferenças significativas entre os dois grupos quanto aos parâmetros fisiológicos (PAS, PAD, FC e FO<sub>2</sub>).

Aqui vale ressaltar a boa tolerabilidade da administração do NPS, não provocando nenhum efeito colateral significativo percebido pelos pacientes que participaram das sessões experimentais.

Vários estudos, em animais, têm reportado que o NPS pode prevenir os efeitos centrais dos inibidores da NOS (Lin et al., 1995; Liu et al., 1997; Ingram et al., 1998a,b), demonstrando que ele tem efeitos farmacológicos na via “NMDA-NO-GMPc”.

Uma outra possibilidade diz respeito a uma possível interação farmacocinética do NPS com os antipsicóticos, que pudesse estar provocando um aumento nos níveis plasmáticos dos mesmos. Entretanto, essa também não é uma possibilidade muito forte, haja vista que o metabolismo e excreção do NPS não são realizados pelas mesmas vias e não influenciam os sistemas metabolizadores das medicações antipsicóticas (Oates Já, 1996). Além disso, a vida média do NPS é extremamente curta, e mesmo que essa improvável interação estivesse ocorrendo, não justificaria a observação dos efeitos no longo prazo.

Uma maneira mais viável para explicar porque o NPS melhora os sintomas dos pacientes seria sua capacidade de ativar a via “NMDA-NO-GMPc”. Partindo da

hipótese de que os sintomas encontrados nos pacientes com esquizofrenia, sejam devidos, ao menos em parte, a uma disfunção na neurotransmissão mediada pelo NO, o NPS, por ser uma droga doadora de NO, provavelmente corrigiria essa disfunção, exercendo, assim, seus efeitos terapêuticos.

Em consonância com esta idéia, existem dois trabalhos que demonstraram um aumento nos níveis líquóricos de GMPc em pacientes com esquizofrenia após tratamento com medicamentos antipsicóticos (Ebstein et al., 1976 e Zimmer et al., 1980). Além disso, em 1983, Gattaz et al. (1983) reportaram um aumento dos níveis líquóricos de GMPc em um grupo de pacientes tratados com neurolépticos em comparação com um grupo de pacientes não tratados. Estes dados sugerem que medicações antipsicóticas podem aumentar os níveis de GMPc no líquido de pacientes com esquizofrenia e questionamos se isso pode estar relacionado com uma possível estimulação, por parte destas drogas, do sistema de neurotransmissão mediado pelo NO.

Recentemente, Lee e Kim (2008) relataram menores níveis de nitrito plasmático, antes e após tratamento antipsicótico com risperidona, em 55 pacientes com esquizofrenia quando comparados com 55 controles saudáveis. A amostra de pacientes era composta por pacientes virgens de tratamento ou livre de medicamentos por pelo menos 4 semanas. Eles também encontraram mudanças significativas nos níveis plasmáticos de nitrito no grupo de pacientes entre o início e o final do tratamento, e compararam estes níveis entre os 37 pacientes respondedores ao tratamento ( $\geq 30\%$  de melhora na PANSS) e os 18 pacientes não-respondedores ao tratamento. Nos respondedores, os níveis plasmáticos de nitrito aumentaram significativamente após o tratamento. Todavia, não houve mudanças significantes nos não respondedores. Os autores sugerem que a melhora dos

sintomas psiquiátricos pode ter sido devida a uma normalização parcial, após o tratamento, de uma deficiência de NO nestes pacientes (Lee e Kim 2008).

Entretanto, no ano anterior a publicação do trabalho citado acima, Atmaca et al. (2007) haviam encontrado resultados que apontavam para um sentido oposto ao que Lee e Kim indicaram. Na época, os autores procuraram investigar a influência da olanzapina nos níveis séricos de leptina e NO, e no ganho de peso. Foram avaliados 21 pacientes com esquizofrenia livres de drogas psicotrópicas por pelo menos 2 semanas, que foram tratados por 6 semanas em monoterapia com olanzapina, e 21 controles saudáveis. Foram observados maiores níveis plasmáticos de nitrito em pacientes com esquizofrenia quando comparados com o grupo controle já no início do estudo. Ao final de 6 semanas, todavia, um decréscimo significativo nos níveis plasmáticos de nitrito foi observado em pacientes com esquizofrenia e não no grupo controle. As mudanças nos escores da PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) estavam correlacionados com as mudanças nos níveis de nitrito.

Infelizmente, o presente estudo não mensurou os níveis plasmáticos dos metabólitos do NO (nitritos e nitratos), o que dificulta esta discussão. Entretanto, cabe ressaltar que, tomando como base os achados destes dois estudos farmacológicos, ainda não existe um consenso sobre o real papel do óxido nítrico na esquizofrenia, nem que seus metabólitos plasmáticos reflitam diretamente seus níveis centrais.

Os diversos estudos existentes abordando este tema apresentam resultados aparentemente contraditórios. Parte deles sugere uma possível hiperfunção da neurotransmissão mediada pelo NO e, outra parte, defende uma possível hipofunção deste neurotransmissor (Bernstein et al., 2005).

Entretanto, uma análise mais acurada destes trabalhos, sugere que os estudos com melhor delineamento experimental e com menos fatores confundidores sinalizam para um possível déficit na neurotransmissão mediada pelo NO em pacientes com esquizofrenia. Por exemplo, o estudo de Lee e Kim (2008) contou com 110 participantes (55 pacientes e 55 controles saudáveis) enquanto que o de Atmaca et al. só contou com 42 (21 pacientes e 21 controles saudáveis). Outro dado interessante relacionado com estes dois trabalhos, é que a amostra de pacientes do estudo de Lee e Kim., era composta por pacientes que eram virgens de tratamento ou que estavam livres de medicamentos por pelo menos 4 semanas, enquanto que na amostra de Atmaca et al., os pacientes estavam livres de drogas psicotrópicas por um período de tempo inferior (pelo menos 2 semanas).

Existem três estudos bioquímicos que sugerem um aumento do NO na esquizofrenia. Dois deles encontraram níveis séricos de metabólitos de NO aumentados em pacientes com esquizofrenia (Akyol et al., 2002; Li et al., 2006), e o terceiro também mostrou níveis aumentados em eritrócitos desses pacientes (Herken et al., 2001).

Dois estudos além de encontrarem níveis séricos de metabólitos de NO aumentados em pacientes com esquizofrenia, encontraram também níveis séricos de AM (adrenomedulina) aumentados (Zoroglu et al., 2002; Yilmaz et al., 2006). A AM é um neuropeptídeo que estimula a liberação de NO (Richards et al., 1996). Portanto, os autores discutem que a elevação de NO nestes pacientes, sugere que o NO pode funcionar como um fator protetor contra toxicidade por radicais livres de oxigênio (OFRs), tais como  $O^{\cdot-2}$ , e que esta elevação pode ser aceita como um mecanismo compensatório do organismo já que o NO vem demonstrando consumir  $O^{\cdot-2}$  e outros OFRs tais como  ${}^{\cdot}O^2$  e  ${}^{\cdot}OH$  (Wink et al., 1993).

Além disso, dois estudos de um mesmo grupo procuraram trabalhar com pacientes em um primeiro episódio psicótico e que nunca haviam feito uso de medicamentos antipsicóticos. Estes trabalhos evitaram, desta forma, possíveis fatores confundidores como a influência de psicotrópicos nos resultados e alterações fisiopatológicas que poderiam ocorrer durante a evolução da doença. No primeiro trabalho, foi encontrada evidência de uma atividade aumentada da NOS plaquetária neste tipo de pacientes (Das et al., 1995). Porém, em um trabalho subsequente, foi encontrada evidência de uma diminuição nos níveis plasmáticos de NO e um aumento nos níveis plasmáticos de ADMA (um inibidor da NOS) nestes pacientes (Das et al., 1996). Talvez uma explicação plausível para estes resultados aparentemente conflitantes, seja que a atividade aumentada da NOS nas plaquetas possa ocorrer como resposta aos níveis plasmáticos diminuídos de NO.

Em um trabalho ímpar, Ramirez et al. encontraram níveis líquóricos de nitrato e nitrito diminuídos em pacientes com Esquizofrenia (Ramirez et al., 2004). Além de ser o único estudo que utilizou líquido para dosagem dos metabólitos do NO, ele também trabalhou com pacientes em seu primeiro surto psicótico. Portanto, os autores tiveram o cuidado de evitar o surgimento de dúvidas frequentes tais como se os níveis plasmáticos de NO são realmente equivalentes aos seus níveis no SNC, e se alterações fisiopatológicas que normalmente acontecem ao longo da evolução da doença, poderiam influir nos resultados.

Aliando-se aos achados de Ramirez et al., existem três trabalhos que encontraram níveis diminuídos de GMPc no líquido de pacientes com esquizofrenia (Ebstein et al., 1976; Smith et al., 1976; Gattaz et al., 1983). Como já vimos anteriormente, o mecanismo de ação do NO envolve aumentos na concentração do segundo mensageiro GMP cíclico através da ativação da enzima guanilato

ciclase solúvel (Ignarro, 1990; Ignarro e Murad, 1995; McDonald e Murad, 1996; Russwurm e Koesling, 2004). Por conseguinte, níveis de GMPc diminuídos podem ser decorrentes de níveis de NO diminuídos nestes pacientes.

Há ainda um trabalho que encontrou níveis de nitrito diminuídos em leucócitos polimorfonucleares de pacientes com esquizofrenia (Srivastava et al., 2001). Sua peculiaridade foi a de ter utilizado pacientes que não estavam em uso de antipsicóticos por um período de pelo menos 3 meses do início do estudo, sendo este o maior período em que pacientes ficaram livres da influência desses medicamentos dentre todos os estudos disponíveis na literatura que procuraram mensurar níveis de metabólitos de NO.

Em 2003, Yanik et al. também relataram uma redução nos níveis séricos de nitrito em pacientes com Esquizofrenia (Yanik et al., 2003).

Também apontando para um déficit de NO na esquizofrenia, existe um estudo comparativo interessante entre subtipos deste transtorno, em que Suzuki et al. encontraram níveis séricos de nitrato diminuídos em pacientes com a forma deficitária (subtipo da esquizofrenia caracterizado por sintomas negativos primários) em comparação com a forma não-deficitária. Este resultado levou os autores a ponderar se existe alguma correlação entre diminuição de NO e os sintomas negativos primários encontrados predominantemente no subtipo deficitário (Suzuki et al., 2003).

Em uma publicação de 2005, Richardson et al., encontraram níveis plasmáticos diminuídos de biopterina em pacientes com esquizofrenia quando comparados ao grupo controle (Richardson et al., 2005). Fiege et al. já haviam demonstrado previamente que 80% de toda a biopterina no sangue circulante está na forma de tetrahydrobiopterina (BH4 - Fiege et al., 2004). BH4 é um cofator

essencial para a produção de NO pela NOS (Kaufman, 1997; Barker et al., 1998). Os autores discutem a possibilidade desses resultados indicarem que a síntese de NO é prejudicada pela menor disponibilidade de BH4 encontrada nestes pacientes. Posteriormente estes resultados foram ampliados para pacientes com Transtorno Esquizoafetivo (Richardson et al., 2007).

Concluindo, o único estudo que procurou dosar os níveis de metabólitos de NO diretamente no SNC através de sua mensuração no Líquor, encontrou níveis diminuídos em pacientes com esquizofrenia (Ramirez et al., 2004). Os estudos que trabalharam com pacientes em seu primeiro surto psicótico, encontraram evidências que sugerem um déficit de NO na esquizofrenia (Das et al., 1995; Das et al., 1996; Ramirez et al., 2004). Todos os trabalhos que utilizaram pacientes virgens de tratamento, também reportaram resultados que apontam para um prejuízo na neurotransmissão mediada pelo NO na esquizofrenia (Das et al., 1995; Das et al., 1996; Lee et al., 2008).

Em uma área de pesquisa que apresenta tantos resultados aparentemente conflitantes, é fundamental que se possa valorizar trabalhos que tenham o cuidado de excluir possíveis fatores confundidores como os anteriormente ressaltados. A impressão que fica ao final, é a de que os trabalhos que apresentaram menos fatores confundidores, encontraram evidências que apontam para um déficit na neurotransmissão mediada pelo óxido nítrico na esquizofrenia.

Uma limitação do presente estudo que parece importante e que deve ser ponderada, é a de terem sido aplicadas algumas escalas de sintomas como a BPRS, em uma frequência diferente daquela que é sugerida pelos autores. Por exemplo, sintomas como alucinações que deveriam ser avaliados levando em conta sua evolução nas últimas 48 horas, visto que eles podem flutuar durante o dia, foram

avaliados de hora em hora durante a aplicação da droga, e diariamente na primeira semana do experimento. De todo modo, os pacientes que foram tratados com NPS, demonstraram uma melhora significativa não só nas primeiras horas e na primeira semana, como também nas 3 semanas posteriores quando as escalas já passavam a ser aplicadas em intervalos semanais, já, então, adequadas quanto as normas de frequência de aplicação sugeridas pelos autores.

Outra questão importante foi em relação ao uso de medicamentos antipsicóticos. Não foi possível manter todos os pacientes nem com o mesmo antipsicótico, e nem com a mesma dosagem durante as 4 semanas de experimento. Em se tratando do primeiro estudo desse tipo e pelo fato dos pacientes estarem em episódio psicótico agudo e clinicamente instável, por motivos éticos as mudanças medicamentosas ocorreram de acordo com a necessidade e tolerabilidade dos pacientes. Estudos mais homogêneos neste aspecto poderão permitir uma comparação mais equiparada entre os grupos.

Vale salientar que a escolha da posologia neste estudo foi feita com o intuito de alcançar uma dose efetiva, porém, que também não ocasionasse riscos clínicos para os participantes (como já comentado anteriormente, a dose terapêutica inicial de NPS para pacientes com hipertensão é de 0,5-1,5 mcg/kg/min; e pacientes sem história de hipertensão, necessitam de doses ainda maiores para apresentarem hipotensão). Outra preocupação foi com a amostra de sujeitos ser composta de pacientes em episódio psicótico agudo e de, conseqüentemente, o tempo de infusão não poder ser demasiadamente prolongado a ponto de causar desconforto e agitação nestes pacientes (4 horas de infusão parece ter sido uma escolha adequada visto a não ocorrência de desistência durante o período de infusão. Contudo, somente estudos posteriores poderão esclarecer se a posologia utilizada



neste experimento é a mais adequada para o tratamento de pacientes com esquizofrenia.

Seriam interessantes também trabalhos que pudessem avaliar os níveis de NO circulantes no SNC de uma forma mais fidedigna. Talvez uma possibilidade fosse sua mensuração no líquido ao invés de plasma.

E por fim, estudos que incluíssem avaliações por neuroimagem de pacientes com esquizofrenia medicados com o NPS seriam de grande valia. Exames funcionais como a ERM (espectroscopia por ressonância magnética), o SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) e o PET (Positron Emission Tomography) poderiam trazer informações relevantes sobre os efeitos farmacológicos do NPS no SNC desses pacientes. Todavia, nos parece ser este um desafio para pesquisas futuras visto que a administração atual do NPS só pode ser realizada em infusão endovenosa contínua e com os pacientes sendo rigorosamente monitorados do ponto de vista cardiovascular. Talvez o desenvolvimento de outras formas de administração da droga, como por exemplo a criação de *patches* em que ela possa ser absorvida de forma subcutânea, seja uma alternativa viável.

## 6. CONCLUSÃO

Em conclusão, a hipótese de que o nitroprussiato de sódio, uma droga doadora de óxido nítrico, poderia ter efeitos benéficos em pacientes com esquizofrenia, foi corroborada.

Vale ressaltar que este é o primeiro estudo que reportou uma melhora estatisticamente significativa em um grupo de pacientes com esquizofrenia tratados com uma droga doadora de óxido nítrico. Esta melhora se mostrou expressiva tanto quando mensurada pela BPRS e pela PANSS negativa, quanto quando mensurada através de testes cognitivos (SCWT e N-back). Ela se mostrou expressiva também tanto nas primeiras horas do experimento, quanto ao final das 4 semanas de avaliação dos pacientes, contrastando, assim, com a maior parte das drogas antipsicóticas disponíveis atualmente no mercado que só passam a ser efetivas após um período inicial de tratamento que gira em torno de 2 a 4 semanas.

Neste sentido, drogas atuando no sistema “NMDA-NO-GMPc” talvez representem uma nova alternativa para o tratamento de pacientes com esquizofrenia. Todavia, vale lembrar que os achados descritos no presente estudo, apesar de animadores, ainda são preliminares, e necessitam ser replicados em ensaios posteriores.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADDINGTON, J; ADDINGTON, D. Visual attention and symptoms in schizophrenia: a 1-year follow-up. *Schizophr Res.*, 9;34(1-2):95-9, Nov., 1998.

ABBOTT, LC; NAHM, SS. Neuronal nitric oxide synthase expression in cerebellar mutant mice. *Cerebellum*, 3: 141– 151, 2004.

AKBARIAN, S; BUNNEY JR, WE; POTKIN, SG; ET AL. Altered distribution of nictotin-adenine dinucleotide phosphate-diaphorase cells in frontal lobe of schizophrenics implies disturbances of cortical development. *Arch. Gen. Psychiatry*, 50: 169– 177, 1993a.

AKBARIAN, S; KIM, JJ; POTKIN, SG; HETRICK, WP; BUNNEY JR, WE; JONES, EG; Maldistribution of interstitial neurons in prefrontal white matter of the brains of schizophrenic patients. *Arch. Gen. Psychiatry*, 53: 425– 436, 1996.

AKBARIAN, S; VINUELA, A; KIM, JJ; POTKIN, SG; BUNNEY JR; WE; JONES, EG. Distorted distribution of nicotinamide adenine dinucleotide-phosphate diaphorase neurons in temporal lobe of schizophrenica implies anomalous cortical development. *Arch. Gen. Psychiatry*, 50: 78– 187, 1993b.

AKYOL, O; HERKEN, H; UZ, E; ET AL. The indices of endogenous oxidative and antioxidative processes in plasma from schizophrenic patients. The possible role of oxidant/antioxidant imbalance. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 26(5): 995-1005, 2002.

AKYOL, O; ZOROGLU, SS; ARMUTCU, F; SAHIN, S; GUREL, A. Nitric oxide as a pathophysiological factor in neuropsychiatric disorders. *In vivo*, 18: 377–390, 2004.

ANDREASEN, NC. *Brave New Brain: Conquering Mental Illness in the Era of the Genome*. New York: Oxford University Press, 2001.

ANDREASEN, NC. Understanding the causes of schizophrenia. *The New England Journal of Medicine*, 340: 645-647, 1999.

ATMACA, M; TEZCAN, E; USTUNDAG, B. Plasma nitric oxide and leptin values in patients with olanzapine-induced weight gain. *J. Psychiatr. Res.*, 41(1-2): 74-9, 2007.

BARKER, JE; STRANGWARD, HM; BRAND, MP; ET AL. Increased inducible nitric oxide synthase protein but limited nitric oxide formation occurs in astrocytes of the hph-1(tetrahydrobiopterin deficient) mouse. *Brain Res.*, 804: 1–6, 1998.

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

BATES, JN; BAKER, MT; GUERRA, RJR; HARRISON, DG. Nitric oxide generation from nitroprusside by vascular tissue. Evidence that reduction of the nitroprusside anion and cyanide loss are required. *Biochem. Pharmacol.*, 42: 157-165, 1991.

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

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

BERNSTEIN; ET AL. The many faces of nitric oxide in schizophrenia. A review. *Schizophrenia Research*, 78: 69-86, 2005.

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

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

BLACK, MD; SELK, DE; HITCHCOCK, JM; WETTSTEIN, JG; SÖRENSEN SM. On the effect of neonatal nitric oxide synthase inhibition in rats: a potential neurodevelopmental model of schizophrenia. *Neuropharmacology*, 38: 1299–1306, 1999.

BLEULER, E; TRANSLATED BY J. ZINKIN. Dementia Praecox or the Group of Schizophrenias (1911). *New York: International Universities Press*, 1950.

BLISS, TV; COLLINGRIDGE, GL. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*, 361:31-9, 1993.

BRAVO, H; INZUNZA, O; FERNANDEZ, V; SANHUEZA, M. Distribution of NADPH-d positive neurons during postnatal development of the rat somatosensory cortex

correlates with gradients of neurogenesis and development. *Neurosci. Lett.*, 234 (2–3): 103–106, 1997.

BRETT, DS; SNYDER, SH. Nitric oxide, a novel neuronal messenger. *Neuron*, 8: 3–11, 1992.

BROWNE, S; CLARKE, M; GERVIN, M; ET AL. Determinants of neurological dysfunction in first episode schizophrenia. *Psychol. Med.*, 30: 1433-1441, 2000.

BUCHANAN, RW; JAVITT, DC; MARDER, SR; SCHOOLER, NR; GOLD, JM; MCMAHON, RP; ET AL. The Cognitive and Negative Symptoms in Schizophrenia Trial (CONSIST): the efficacy of glutamatergic agents for negative symptoms and cognitive impairments. *Am J Psychiatry*, 164:1593–1602, 2007.

BUJAS-BOBANOVIC, M; BIRD, DC; ROBERTSON, HA; DURSUN, SM. Blockade of phencyclidine-induced effects by a nitric oxide donor. *British Journal of Pharmacology*, 130: 1005–1012, 2000a.

BUJAS-BOBANOVIC, M; BIRD, DC; ROBERTSON, HA; DURSUN, SM. Effects of nitric oxide synthase inhibitor N<sup>G</sup>-nitro-L-arginine methyl ester on phencyclidine-induced effects in rats. *Eur J Pharmacol*, 409: 57-65, 2000b.

BUJAS-BOBANOVIC, M; DURSUN, SM; ROBERTSON, HA. Nitric oxide synthase inhibitor L-NAME enhances phencyclidine-induced behaviours and neural activation in rat brain. *Br. J. Pharmacol.*, 124: 63, 1998b.

CARLSSON, A; SVENSSON, A; CARLSSON, ML. Future strategies in the discovery of new antipsychotic agents: focus on dopamine-glutamate interactions. (In) *New Generation of Antipsychotic Drugs: Novel Mechanisms of Action*. Basel (ed. Brunello, N., Mendlewicz, J. & Racagni, G. pp. 118–129): Basel, 1993.

CHETTY, CS; HUSSAIN, S; SLIKKER, W; ALI, SF. Effects of phencyclidine on nitric oxide synthase activity in different regions of rat brain. *Res. Comm. Alco. Subst. Abuse*, 16: 105–114, 1995.

CHOWDHARY, ET AL. Nitric Oxide and Cardiac Autonomic Control in Humans. *Hypertension*, 36: 264-269, 2000.

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.*, 35(10):1209-13, Oct, 2002.

DAS, I; KHAN, NS; PURI, BK; SOORANNA, SR; DE BELLEROCHE, J; HIRSCH, SR. Elevated platelet calcium mobilization and nitric oxide synthase activity may reflect abnormalities in schizophrenic brain. *Biochem. Biophys. Res. Commun*, 212: 375–380, 1995.

DAS, I; KHAN, NS; PURI, BK; HIRSCH, SR. Elevated endogenous nitric oxide synthase inhibitor in schizophrenic plasma may reflect abnormalities in brain nitric oxide production. *Neurosci. Lett*, 215(3): 209-11, 1996.

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

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

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

DEUTSCH, SI; ROSSE, RB; SCHWARTZ, BL; FAY-MCCARTHY, M; ROSENBERG, P; FEARING, K. Methylene blue adjuvant therapy of schizophrenia. *Clin. Neuropharmacol*, 20(4): 357-63, 1997.

DEUTSCH, SI; ROSSE, RB; SCHWARTZ, BL; FAY-MCCARTHY, M; ROSENBERG, P; FEARING, K. Effects of nitroglycerin and sodium nitroprusside on endexpiratory concentrations of nitric oxide in healthy humans. *Life Sciences*, 62(8): 103-108, 1998.

EBSTEIN, RP; BIEDERMAN, J; RIMON, R; ZOHAR, J; BELMAKER, RJ. Cyclic GMP in the CSF of patients with schizophrenia before and after neuroleptic treatment. *Psychopharmacology*, 51: 71-4, 1976.

FERNÁNDEZ-TOMÉ; ET AL. Neuroprotective effects of DETA\_NONOate, a nitric oxide donor, on hydrogen peroxide-induced neurotoxicity in cortical neurons. *Neuropharmacology*, 38: 1307-1315, 1999.

FIEGE, B; BALLHAUSEN, D; KIERAT, L; ET AL. Plasma tetrahydrobiopterin and its pharmacokinetic following oral administration. *Mol. Genet. Metab.*, 81: 45–51, 2004.

GALLY, JA; MONTAGUE, PR; REEKE, GNJR; EDELMAN, GM. The NO hypothesis: possible effects of a short-lived, rapidly diffusible signal in the development and function of the nervous system. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 87 (9): 3547–3551, 1990.

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

GATTAZ, WF; CARMER, H; BECKMANN, H. Low CSF concentrations of cyclic GMP in schizophrenia. *Br. J. Psychiatry*, 142: 288-291, 1983.

GOFF, DC; CATHER, C; FREUDENREICH, O; HENDERSON, DC; EVINS, AE; CULHANE, MA; WALSH, JP. A placebo-controlled study of sildenafil effects on cognition in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*, 202(1-3): 411-7, 2009.

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

GREEN, MF; KERN, RS; BRAFF, DL; MINTZ, J. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *J. Abnorm. Psychol.*, 109(1):119-36, 2000.

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

HEMISH, J; NAKAYA, N; MITTAL, V; ENIKOLOPOV, G; Nitric oxide activates diverse signaling pathways to regulate gene expression. *J. Biol. Chem.*, 278: 42321–42329, 2003.

HERKEN, H; UZ, E; OZYURT, H; AKYOL, O. Red blood cell nitric oxide levels in patients with schizophrenia. *Schizophr. Res.*, 52(3): 289-90, 2001.

HESS, DT; PATTERSON, SI; SMITH, DS; SKENE, JH. Neuronal growth cone collapse and inhibition of protein fatty acylation by nitric oxide. *Nature*, 366 (6455): 562–565, 1993.

HINDLEY, S; JUURLINK, BH; GYSBERS, JW; MIDDLEMISS, PJ; HERMAN, MA; RATHBONE, MP. Nitric oxide donors enhance neurotrophin-induced neurite outgrowth through a cGMP-dependent mechanism. *J. Neurosci. Res.*, 47 (4): 427–439, 1997.

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

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

IGNARRO, LJ; MURAD, F. Nitric oxide: Biochemistry, Molecular Biology and Therapeutic Implications. *San Diego: Academic Press*, 1995.

INGRAM, DK; SPANGLER, EL; KAMETANI, H; MEYER, RC; LONDON, ED. (1998a) Intracerebroventricular injection of N<sup>w</sup>-nitro-L-arginine in rats impairs learning in a 14-unit T-maze. *Eur. J. Pharmacol.*, 341: 11–16, 1998a.

INGRAM, DK; SPANGLER, EL; MEYER, RC; LONDON, ED. Learning in a 14-unit T-maze is impaired in rats following systemic treatment with N-W-nitro-L-arginine.. *Eur. J. Pharmacol.*, 341: 1–9, 1998b.

IVANKOVICH, AD; MILETICH, DJ; TINKER, JH. Sodium nitroprusside: metabolism and general considerations. *Int. Anesthesiol. Clin.*, 16: 1-29, 1978.

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

JENTSCH, JD; REDMOND, DE; ELSWORTH, JD; TAYLOR, JR; YOUNGREN, KD; ROTH, RH. Enduring cognitive deficits and cortical dopamine dysfunction in monkeys after long-term administration of phencyclidine. *Science*, 277: 953–955, 1997.

JOHNSTONE, E; CROW, TJ; FRITH, CD; CARVEY, MW; PRICE, JS. Mechanism of the antipsychotic effect in treatment of chronic schizophrenia. *Lancet*, 1: 848–851, 1978.

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

KAHLIG, KM; BINDA, F; KHOSHBOUEI, H; ET AL. Amphetamine induces dopamine efflux through a dopamine transporter channel. *Proc Natl Acad Sci, USA*, 102: 3495-3500, 2005.

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

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



KRYSTAL, JH; KARPER, L; BANNETT, A; ABI-SAAB, D; SOUZA, C; ABI-DARGHAM, A; CHARNEY, D. Modulating ketamine-induced thought disorder with lorazepam and haloperidol in humans. *Schizophrenia Res.*, 15: 156, 1995.

KURTZ, MM; WEXLER, BE; FUJIMOTO, M; SHAGAN, DS; SELTZER, JC. Symptoms versus neurocognition as predictors of change in life skills in schizophrenia after outpatient rehabilitation. *Schizophr Res.*, 102(1-3):303-11, Jul, 2008.

LANE, A; KINSELLA, A; MURPHY, P; ET AL. The anthropometric assessment of dysmorphic features in schizophrenia as an index of its developmental origins. *Psychol. Med*, 27: 1155-1164, 1997.

LAWRIE, SM; BYRNE, M; MILLER, P; ET AL. Neurodevelopmental indices and the development of psychotic symptoms in subjects of high risk of schizophrenia. *Br. J Psychiatry*, 178: 524-530, 2001.

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

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

LI, HC; CHEN, QZ; MA, Y; ZHOU, JF. Imbalanced free radicals and antioxidant defense systems in schizophrenia: a comparative study. *J Zhejiang Univ Sci B*, 7(12): 981-6, 2006.

LIANG, NY; RUTLEDGE, CO. Evidence for carrier-mediated efflux of dopamine from corpus striatum. *BiochemPharmacol.*, 31: 2479-2484, 1982. LIDDLE, PF; MORRIS, DL. Schizophrenics syndromes and frontal lobe performance. *Br. J. Psychiatry*, 158 : 340-5, 1991.

LIN, AMY; KAO, LS; CHAI, CY. Involvement of nitric oxide in dopaminergic neurotransmission in rat striatum—an in vivo electrochemical study. *J. Neurochem.*, 65: 2043-2049, 1995.

LINDSLEY, CW; SHIPE, WD; WOLKENBERG, SE; ET AL. Progress towards validating the NMDA receptor hypofunction hypothesis of schizophrenia. *Curr Top Med Chem*, 6: 771-85, 2006.

LIPSKA, BK; JASKIW, GE; WEINBERGER, DR. Postpubertal emergence of hyperresponsiveness to stress and to amphetamine after neonatal excitotoxic

hippocampal damage: a potential model of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 9: 67–75, 1993.

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

LONART, G; WANG, J; JOHNSON, KM. Nitric oxide induces neurotransmitter release from hippocampal slices. *Eur. J. Pharmacol.*, 220 (2–3): 271–272, 1992.

LUBY, ED; COHEN, BD; ROSENBAUM, G; GOTTLIEB, JS; KELLEY, R. Study of a new schizophrenomimetic drug-Sernyl. *Am. Med. Assoc. Arch. Neurol. Psychiatry*, 81: 363–369, 1959.

MAYER, B; SCHMIDT, K; HUMBERT, P; BOHME, E. Biosynthesis of endothelium-derived relaxing factor: a cytosolic enzyme in porcine aortic endothelial cells Ca<sup>2+</sup>-dependently converts Larginine into an activator of soluble guanylyl cyclase. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 164 (2): 678–685, 660–669, 1989.

MCDONALD, LJ; MURAD, F. Nitric oxide and cyclic GMP signaling. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 211: 1–6, 1996.

MCGURK, SR; MUESER, KT; WALLING, D; HARVEY, PD; MELTZER, HY. Cognitive functioning predicts outpatient service utilization in schizophrenia. *Ment Health Serv Res.*, 6(3):185-8, Sep, 2004.

MELTZER, HY; STAHL, SM. The dopamine hypothesis of schizophrenia: a review. *Schizophrenia Bul*, 12: 19–76, 1976.

MOORE, H; WEST, AR; GRACE, AA. The regulation of forebrain dopaminetransmission: relevance to the pathophysiology and psychopathology ofschizophrenia. *Biol Psychiatry*, 46: 40-55, 1999.

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

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

NODA, Y; YAMADA, K; FURUKAWA, H; NABESHIMA, T. Involvement of nitric oxide in phencyclidine-induced hyperlocomotion in mice. *Eur J Pharmacol*, 286: 291-297, 1995.

NODA, Y; YAMADA, K; KOMORI, Y; SUGIHARA, H; FURUKAWA, H; NABESHIMA, T. Role of nitric oxide in the development of tolerance and sensitization to behavioural effects of phencyclidine in mice. *Br. J. Pharmacol*, 117: 1579–1585, 1996.

NONG, Y; HUANG, YQ; JU, W; KALIA, LV; AHMADIAN, G; WANG, YT; ET AL. Glycine binding primes NMDA receptor internalization. *Nature*, 422:302–307, 2003.

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

OGILVIE, P; SCHILLING, K; BILLINGSLEY, ML; SCHMIDT, HH. Induction and variants of neuronal nitric oxide synthase type I during synaptogenesis. *FASEB J.*, 9 (9): 799–806, 1995.

OLIVEIRA, JP; ZUARDI, AW; HALLAK, JE. Role of nitric oxide in patients with schizophrenia- a systematic review of the literature. *Current Psychiatry Reviews* 4, 219-227, 2008.

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

OVERALL, JE; GORHAM, DR. The brief psychiatric rating scale. *Psychol. Rep.*, 10 : 799-812, 1962.

PACKER, M; MELLER, J; MEDINA, N; GORLIN, R; HERMAN, MV. Rebound hemodynamic events after the abrupt withdrawal of nitroprusside in patients with severe chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 301: 1193-1197, 1979.

PITSIKAS; ET AL. Nitric oxide donor molsidomine attenuates psychotomimetic effects of the NMDA receptor antagonist MK-801. *J Neurosci Res.*, 2006.

PILWSKY, LS; KERWIN, RW; MURRAY, RM. Schizophrenia: a neurodevelopmental perspective. *Neuropsychopharmacology*, 9: 83-91, 1993.

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

RAMIREZ, J; GARNICA, R; BOLL, MC; MONTES, S; RIOS, C. Low concentration of nitrite and nitrate in the cerebrospinal fluid from schizophrenic patients: a pilot study. *Schizophr. Res.*, 68(2-3): 357-61, 2004.

RAUHALA, P; LIN, AMY; CHIUEH, CC. Neuroprotection by S-nitrosoglutathione of brain dopamine neurons from oxidative stress. *FASEB J.*, 12: 165–173, 1998.

RAUHALA, P; MOHANAKUMAR, KP; SZIRAKI, I; LIN, AM; CHIUEH, CC. S-nitrosothiols and nitric oxide, but not sodium nitroprusside, protect nigrostriatal dopamine neurons against iron-induced oxidative stress in vivo. *Synapse*, 23: 58–60, 1996.

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

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

RICHARDS, AM; NICHOLS, MG; LEWIS, L; LAINCH-BURY, JG. Adrenomedullin. *Clinical Science*, 91: 3–16, 1996.

RICHARDSON, MA; READ, LL; REILLY, MA; CLELLAND, CL. Analysis of plasma biopterin levels in psychiatric disorders suggests a common BH4 deficit in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Neurochem. Res.*, 32(1): 107-13. 2007.

RICHARDSON, MA; READ, LL; CLELLAND, CL; ET AL. Evidence for a tetrahydrobiopterin deficit in schizophrenia. *Neuropsychobiology*, 52: 190-201, 2005.

RICHARDSON, MA; READ, LL; REILLY, MA; CLELLAND, CL; RUSSWURM, M; KOESLING, D. Guanyl cyclase: NO hits its target. *Biochem. Soc. Symp*, 71: 51– 63, 2004.

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

SARABI & LIND. Mental stress opposes endothelium-dependent vasodilation in young healthy individuals. *Vasc Med.*, 6(1): 3-7, 2001.

SAYKIN, AJ; GUR, RC; GUR, RE; MOZLEY, PD; MOZLEY, LH; RESNICK, SM; KESTER, DB; STAFINIAK, P. Neuropsychological function in schizophrenia. *Selective impairment in memory and learning Arch Gen Psychiatry*, 48(7):618-24, 1991.

SCHMETTERER; ET AL. Effect of isoproterenol, phenylephrine, and sodium nitroprusside on fundus pulsations in healthy volunteers. *Br J Ophthalmol.*, 80(3): 217-223, 1996.

SCHULZ, V. Clinical pharmacokinetics of nitroprusside, cyanide, thiosulphate and thiocyanate. *Clin. Pharmacokinet.*, 9: 239-251, 1984.

SCHUMAN, EM; MADISON, DV. Nitric oxide and synaptic function. *Ann Rev Neurosci*, 17: 153-183, 1994.

SEABRA, MLV. Avaliação da resposta de ansiedade induzida em sujeitos submetidos ao "Stroop Color Word Test": influência da instrução e da limitação de tempo para realização da tarefa. *Dissertação de Mestrado*. Escola Paulista de Medicina, 1987.

SEEMAN, P; LEE, T; CHAU-WONG, M; WONG, K. Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. *Nature*, 261: 717-719, 1976.

SEGOVIA, G; MORA, F. Role of the nitric oxide in modulating the release of dopamine, glutamate, and GABA in striatum of the freely moving rat. *Brain Res Bull*, 45: 275-279, 1998.

SHARMA, T; ANTONOVA, L. Cognitive function in schizophrenia. *Deficits, functional consequences, and future treatment Psychiatr Clin North Am.*, 26(1):25-40, 2003.

SIEGEL, RK. Phencyclidine and ketamine intoxication: a study of four populations of recreational users. *NIDA Res. Monogr.*, 21: 119-147, 1978.

SMITH, CC; TALLMAN, JF; POST, RM. An examination of baseline and drug induced levels of cyclic nucleotides in the cerebrospinal fluid of controls and psychiatric patients. *Life Sci.*, 19: 131-6, 1976.

SNYDER, SH. Amphetamine psychosis: a 'model' schizophrenia mediated by catecholamines. *Am. J. Psychiatry*, 130 (1): 61-67, 1973.

SPITZER, RL; WILLIAMS, JR; GIBBON, M; FIRST, MB. Structured Clinical Interview for DSM-III-R - patient edition (SCID-P, version 1.0). *American Psychiatric Press*. Washington, D.C., 1990.

SRIVASTAVA, N; BARTHWAL, MK; DALAL, PK; ET AL. Nitrite content and antioxidant enzyme levels in the blood of schizophrenic patients. *Psychopharmacology*, 158: 140-145, 2001.

STEINPREIS, RE. The behavioural and neurochemical effects of phencyclidine in humans and animals: some implications for modelling psychosis. *Behav. Brain Res.*, 74: 45–55, 1996.

STEINPREIS, RE; SOKOLOWSKI, JD; PAPANIKOLAOU, A; SALAMONE, JD. The effects of haloperidol and clozapine on PCP- and amphetamine-induced suppression of social behavior in the rat. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 47: 579–585, 1994.

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

SULZER, D; CHEN, TK; LAU, YY; KRISTENSEN, H; RAYPORT, S; EWING, A. Amphetamine redistributes dopamine from synaptic vesicles to the cytosol and promotes reverse transport. *J Neurosci.*, 15:4102–4108,1995.

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

SUZUKI, E; NAKAKI, T; NAKAMURA, M; MIYAOKA, H. Plasma nitrate levels in deficit versus non-deficit forms of schizophrenia. *J. Psychiatr. Neurosci.*, 28: 288–292, 2003.

TANDON, R; BELMAKER, RH; GATTAZ, WF; LOPEZ-IBOR, JR; OKASHA, A; SINGH, B; STEIN, DJ; OLIE, JP; FLEISCHHACKER, WW; MOELLER, HJ. Section of Pharmacopsychiatry, World Psychiatric Association. World Psychiatric Association Pharmacopsychiatry Section statement on comparative effectiveness of antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res.*, 100(1-3):20-38, Mar, 2008.

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

TORU, M; KURAMAJI, A; ISHIMARU, M. Excitatory amino acids: implications for psychiatric disorders research. *Life Sci.*, 55: 1683–1699, 1994.

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

TUOMINEN, HJ; TIIHONEN, J; WAHLBECK, K. Glutamatergic drugs for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res.*, 72:225–234, 2005.

VELLIGAN, DI; MAHURIN, RK; DIAMOND, PL; HAZLETON, BC; ECKERT, SL; MILLER, AL. The functional significance of symptomatology and cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Res.* 3;25(1):21-31, 1997.

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

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

WALKER, E; LEWIS, N; LOWERY, R; ET AL. Motor dysfunction and risk for schizophrenia. *Dev. Psychopatol.*, 11: 509-523, 1999.

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

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

WINK, DA; HANBAUER, I; KRISHNA, MC; DE GRAFF, W; GAMSON, J; MITCHELL, JB. Nitric oxide protects against cellular damage and cytotoxicity from reactive oxygen species. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 90: 9813–7, USA, 1993.

WINK, DA; HANBAUER, I; KRISHNA, MC; DEGRAFF, W; GAMSON, J; MITCHELL, JB. Nitric oxide protects against cellular damage and cytotoxicity from reactive oxygen species. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90: 9813–9817, 1993.

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

WU, HH; WAID, DK; MCLOON, SC. Nitric oxide and the developmental remodeling of retinal connections in the brain. *Prog. Brain Res*, 108: 273–286, 1996.

WYATT, RJ; DE SAINT GHISLAIN, I; LEARY, MC; TAYLOR, E. An economic evaluation of schizophrenia 1991. *Journal of Social and Psychiatric Epidemiology*, 30: 196-205, 1995.

YAMADA, K; NODA, Y; HASEGAWA, T; KOMORI, Y; NIKAI, T; SUGIHARA, H; NABESHIMA, T. The role of nitric oxide in dizocilpine-induced impairment of

spontaneous alteration behaviour in mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 276: 460–466, 1996.

YANG, Q; MOROJI, T; TAKAMATSU, Y; HAGINO, Y; OKUWA, M. The effects of intraperitoneally administered phencyclidine on the central nervous system: behavioural and neurochemical studies. *Neuropeptides*, 19: 77–90, 1991.

YANIK, M; VURAL, H; TUTKUN, H; ET AL. Is the arginine-nitric oxide pathway involved in the pathogenesis of schizophrenia? *Neuropsychobiology*, 47: 61– 65, 2003.

YILMAZ N, HERKEN H, CICEK A, CELIK A, YUREKLI M, AKYOL O. Increased levels of nitric oxide, cortisol and adrenomedullin in patients with chronic schizophrenia. *Med. Princ. Pract*, 16(2): 137-41, 2006.

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

ZIIMMER, R; TEELKEN, AW; CRAMER, H; ACKENHEIL, M; ZANDLER, KJ; FISCHER, H. Short- and long-term effects on GABA and dopamine neurons during treatment with sulpiride. *Adv. Biochem. Psychopharmacol.*, 24: 537-9, 1980.

ZOROGLU, SS; HERKEN, H; YUREKLI, M; ET AL. The possible pathophysiological role of plasma nitric oxide and adrenomedullin in schizophrenia. *J. Psychiatr. Res*, 36: 309–315, 2002.

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. *ABP-APAL*, 16 (2): 63-8, 1994.



## APÊNDICES

### APÊNDICE I - CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

A aprovação ética foi obtida do comitê ético de pesquisa local e do CONEP (processo nº 13129/2006)

O estudo em questão foi realizado de acordo com a “Declaração de Helsinque” (1974), revisada em Tóquio (1975), Veneza (1983), Hong Kong (1989), África do Sul (1996) e Escócia (2000) e com a resolução CNS 196/196.

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi elaborado em duas vias, ficando uma com o paciente e a outra arquivada pelo pesquisador.

As substâncias em estudo foram administradas por profissional médico anestesista integrante da equipe de pesquisa, com uma vasta experiência neste tipo de procedimento.

Para aumentar a segurança na administração de nitroprussiato a pacientes não portadores de doença hipertensiva e para identificar precocemente possíveis efeitos colaterais e manifestações clínicas adversas, foi realizado um extenso estudo a respeito do nitroprussiato, resumido a seguir.

Seu início de ação ocorre em 30 segundos; o efeito hipotensivo máximo ocorre em 2 minutos, e quando sua infusão é interrompida, o efeito desaparece em 3 minutos (Oates Já, 1996), de modo que este fármaco, para ser efetivo, necessita ser administrado em infusão intravenosa contínua, com cuidadosa monitorização para evitar a ocorrência de hipotensão excessiva. Seu metabolismo pelo músculo liso é iniciado por redução, seguida da liberação de cianeto e de óxido nítrico. Posteriormente o cianeto é metabolizado no fígado pela rodanase em tiocianato que possui uma meia-vida média de eliminação de 3 dias em pacientes com função renal

normal, sendo eliminado quase totalmente na urina. Seu uso contínuo pode resultar em toxicidade pelo tiocianato (fraqueza, náusea e inibição da função tireóidea), visto que este é depurado lentamente na corrente sanguínea, dificultando o uso do nitroprussiato para tratamentos em longo prazo (geralmente é usado até um período máximo de 72 horas) (Ivankovich et al., 1978).

O fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular são mantidos e a secreção de renina é aumentada. Portanto, este medicamento promove: diminuição da resistência periférica total, diminuição da PA, um discreto aumento na FC, diminuição da resistência vascular pulmonar e uma redução global na demanda miocárdica de oxigênio.

Não apresenta efeito direto sobre as fibras musculares cardíacas, sendo seu incremento no débito cardíaco devido à sua ação vasodilatadora. Pela sua ação nas vênulas, seu efeito hipotensivo é maior quando o paciente está em posição ortostática.

Indicado primordialmente para o tratamento das emergências hipertensivas, pode ser utilizado também em situações que se deseje uma redução em curto prazo da pré-carga e/ou da pós-carga cardíacas. Deste modo, o nitroprussiato tem sido utilizado, por exemplo, para reduzir a pressão sanguínea durante dissecação aguda de aorta, no tratamento das hipertensões pós-operatórias, para aumentar o débito cardíaco na ICC e para reduzir a demanda miocárdica de oxigênio após infarto agudo do miocárdio. Além disso, é a droga mais utilizada para induzir hipotensão controlada durante anestesia, a fim de reduzir o sangramento nos procedimentos cirúrgicos. Tem um papel coadjuvante no tratamento dos estados de choque circulatório, com pressões de enchimento ventricular e resistência periférica

aumentadas, bem como na redução do trabalho cardíaco durante disfunção cardíaca reversível pós-cirurgia de *bypass* cardiopulmonar.

Infusões mais rápidas são necessárias para a produção de hipotensão controlada nos pacientes normotensos sob anestesia cirúrgica. Os pacientes em uso de outros medicamentos anti-hipertensivos, em geral, exigem menos nitroprussiato para reduzir a pressão sangüínea.

Os efeitos colaterais mais comuns do nitroprussiato surgem quando ocorre vasodilatação excessiva, resultando em hipotensão e suas conseqüências. Reduções repentinas na pressão arterial podem causar náuseas, vômitos, síncope, cefaléia, dores abdominais, inquietação, sudorese, palpitações, espasmos musculares e desconforto retroesternal.

Este efeito hipotensor normalmente desaparece dentro de 10 min após a descontinuação do fármaco, podendo os pacientes ser colocados na posição de Trendelenburg durante este período para aumentar o retorno venoso. Na maioria dos casos, a monitorização rigorosa da pressão sangüínea e a utilização de uma bomba de infusão contínua de velocidade variável, evitam a ocorrência de uma resposta hemodinamicamente excessiva.

Outros efeitos colaterais que têm sido relatados são rash cutâneo, rubor facial, diminuição da agregação plaquetária, metemoglobinemia, bradicardia, taquicardia, íleo paralítico, ataxia e aumento da pressão intracraniana.

O nitroprussiato pode piorar a hipoxemia arterial nos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica, pois ele interfere com a vasoconstrição pulmonar hipóxica, promovendo um desequilíbrio ventilação/ perfusão. Hipertensão de rebote pode ocorrer após interrupção abrupta de infusões de curta duração; este processo

é causado pelas concentrações plasmáticas persistentemente elevadas de renina (Packer et al., 1979).

Com uma frequência menor, seus efeitos adversos resultam da formação de cianeto ou tiocianato. As intoxicações pelo cianeto e tiocianato podem ocorrer quando se usam doses superiores a 5 mcg/kg/min, geralmente por um período maior que 72 horas. Parece que a toxicidade desses metabólitos é proporcional à velocidade de infusão e não à quantidade total de nitroprussiato de sódio administrada. Se velocidades de infusão de até 10 mcg/kg/min não surtirem o efeito desejado após 10 minutos, estas devem ser diminuídas pelo risco de toxicidade.

A intoxicação pelo cianeto, felizmente rara, acontece quando as taxas de infusão de nitroprussiato excedem a capacidade de metabolização da rodonase hepática ou a função renal. O excesso de cianeto liga-se aos citocromos mitocondriais, levando ao bloqueio da respiração celular aeróbica, resultando em acidose láctica grave e morte celular. As concentrações de cianeto podem ser mensuradas, porém não é feita de rotina, já que sua toxicidade progride mais rapidamente do que o tempo necessário para isto. Sinais precoces de uma possível intoxicação são acidose metabólica, aumento no lactato sangüíneo ou na razão lactato/piruvato. Outros sintomas incluem coma, midríase, abolição de reflexos, dispnéia, respiração superficial, pulso filiforme e abafamento dos batimentos cardíacos.

Um fator relevante no metabolismo do cianeto parece ser a biodisponibilidade de substratos contendo enxofre (principalmente tiosulfato). A administração simultânea de tiosulfato de sódio pode evitar o acúmulo de cianeto nos pacientes que estão recebendo doses mais elevadas que as habituais de nitroprussiato, não influenciando a eficácia deste último (Schulz, 1984).

O risco de intoxicação pelo tiocianato aumenta quando o nitroprussiato de sódio é infundido por mais de 24 a 48 horas, sobretudo se a função renal estiver comprometida. Constituem-se sinais de intoxicação pelo tiocianato: taquicardia, náuseas, diarreia, cefaléia, fraqueza, espasmos musculares, confusão mental, psicose e convulsões. Esses efeitos são minimizados logo que a infusão da droga é interrompida ou sua velocidade de eliminação aumentada. A droga deve ser utilizada com prudência em pacientes com hepatopatias e nefropatias, e os níveis plasmáticos de tiocianato devem ser monitorizados. Toxicidade ocorre quando seus níveis plasmáticos encontram-se entre 50-100 mcg/ml. Raramente concentrações excessivas de tiocianato podem causar hipotireoidismo devido à inibição da captação de iodo pela glândula tireóide. A meia-vida do tiocianato é de uma semana e o tratamento da intoxicação consiste na administração de hidroxicobalamina e hemodiálise.

Pelo que já foi visto, é relativamente contra-indicado em nefropatias, em hepatopatias, no hipotireoidismo, em pacientes com hipertensão intracraniana. É também relativamente contra-indicado em pacientes com hiponatremia, pois ele aumenta a excreção de sódio e em pacientes com deficiência de vitamina B12, pois ele altera seu metabolismo e distribuição. Em pacientes com doença cerebrovascular ou doença coronariana deve ser usado com cautela, pois estes são menos tolerantes aos seus efeitos hipotensores. Pacientes com atrofia hereditária do nervo óptico (Doença de Leber) ou ambliopia tóxica apresentam maior risco de toxicidade pelo cianeto já que são deficientes em rodonase. Deve ser usado com cautela em pacientes com patologias pulmonares, anemia ou hipovolemia. É classificado como uma droga de risco C para uso em gestantes. Ele e seus metabólitos são excretados no leite materno.

De maior importância foi a identificação de que diversos estudos usando nitroprussiato de sódio em voluntários sadios já foram realizados, sem apresentarem intercorrências significativas, atestando um bom perfil de segurança para esta droga quando adequadamente administrada (Schmetterer et al., 1996, Dirnberger et al., 1998, Chowdhary et al., 2000, Sarabi & Lind, 2001).

**APÊNDICE II - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO:**

**Nome do Projeto de Pesquisa:** Efeito da adição de nitroprussiato de sódio, um doador de óxido nítrico, ao tratamento antipsicótico habitual em pacientes com diagnóstico de esquizofrenia.

**Pesquisador Responsável :** João Paulo Maia de Oliveira

**CRM -** 123423.

**End –** Av. do café, 1825, apt 43, Vila Amélia, Ribeirão Preto – SP, CEP 14050-230

**Fone –** (16) 30111081/ 91561395

**Descrever abaixo as informações dadas aos pacientes sobre :**

**01 - A justificativa e objetivo da pesquisa;**

**02 - os procedimentos que serão utilizados e seu propósito, bem como a identificação dos procedimentos que são experimentais;**

**03 - os desconfortos e riscos esperados;**

**04 - os benefícios que se pode obter:**

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

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.

Os motivos pelos quais a esquizofrenia e outras doenças relacionadas ocorrem tão freqüentemente e porque elas se iniciam geralmente no início da vida adulta ainda não é bem compreendido. Algumas vezes, assim que começam a se tratar, os pacientes melhoram rapidamente, para logo em seguida perder a motivação e a

capacidade de se relacionar com as outras pessoas, assim como podem persistir com outros sintomas que prejudicam sua capacidade para o trabalho e para cuidar de si mesmo.

Isto parece ocorrer devido à própria doença e não como efeitos ruins das medicações disponíveis para o tratamento. Sabe-se hoje que, mesmo em tratamento, algumas funções mentais, como a capacidade de lembrar das coisas, podem continuar apresentando uma pequena e lenta diminuição após a doença começar. Além disso, pesquisas atuais sugerem que algumas regiões específicas do cérebro podem estar diminuídas e continuar diminuindo ao longo do tempo, o que poderia ser responsável pela dificuldade que alguns pacientes apresentam em conseguir uma recuperação completa para uma vida normal. Nós acreditamos que seja possível parar esse avanço da doença agindo rapidamente através de um novo remédio.

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 de óxido nítrico, que vem sendo utilizado para tratamento de aumentos na pressão do sangue desde 1950 devido seus efeitos de dilatar os vasos sanguíneos, e que vem demonstrando, nos últimos tempos, reverter os sintomas encontrados nos estudos de esquizofrenia feitos com animais.

Avaliações através de testes foram selecionadas para medir possíveis mudanças nos sintomas que você está apresentando após a administração da substância em estudo.

Se aceitar participar desta pesquisa, após sua internação, você permanecerá em observação por 3 dias, fazendo uso de um medicamento usado de rotina para tratamento de esquizofrenia, podendo ser medicado também com calmantes quando necessário. Posteriormente a este período, você será encaminhado para um dos 2 grupos de tratamento: nitroprussiato de sódio ou placebo (o placebo consistirá de soro fisiológico, que não contém nenhuma medicação ativa). Essa divisão em dois grupos é importante para que se possa comparar o efeito entre as medicações e saber qual é a melhor. Pacientes dos dois grupos serão comparados entre si.

Sua pressão e batimentos do coração serão rigorosamente acompanhados por aparelhagem adequada e você será submetido a uma punção venosa (“ter uma veia pega”) para administração do medicamento e para coleta de 2ml 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, caracterizando-a como um procedimento cotidiano, sendo bastante seguro. Sua complicação mais freqüente é, em primeiro lugar, a dor da picada da agulha, que algumas pessoas acham um pouco desconfortável, mas que é pequena. Outros problemas que a punção pode causar são edema (que é um inchaço causado por soro acumulado no local que a veia foi pega) e flebite (que é uma inflamação no local da veia pega), que podem ser algo dolorosos. Infecções podem acontecer, mas são mais raras. Quando acontecem, a pessoa pode sentir calafrios, tremores, febre, mal-estar e dores de cabeça.

A substância em estudo será injetada através da veia pega continuamente, durante 4 horas, por médico da equipe de pesquisa, com uma grande experiência neste tipo de procedimento.

Seus sintomas serão avaliados imediatamente antes e a cada hora que se seguir ao início da administração da substância durante um período total de 12 horas. Transcorridas 12 horas adicionais, os sintomas serão mais uma vez avaliados. A partir de então, seus sintomas serão reavaliados diariamente na primeira semana e, semanalmente, nas 3 semanas posteriores. Estas avaliações serão realizadas pelo pesquisador responsável que é psiquiatra e médico da enfermagem em que você permanecerá internado. Durante o estudo, você permanecerá internado por pelo menos 30 dias, que é um tempo esperado para que ocorra uma melhora dos sintomas que levaram ao seu internamento e é o tempo necessário para completar o estudo em questão. Pacientes dos dois grupos permanecerão fazendo uso de medicação usada de rotina para tratamento de esquizofrenia durante todo o estudo.

Assim como qualquer medicação, o nitroprussiato de sódio pode causar efeitos indesejados.

Os efeitos indesejados mais comuns do nitroprussiato são: pressão baixa, náuseas, vômitos, tonturas, dores de cabeça, dores abdominais, inquietação, suores excessivos, “batedeira”, contrações musculares e desconforto no peito. Outros efeitos colaterais menos freqüentes que têm sido relatados 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 também são raros e costumam desaparecer assim que a medicação deixa de ser administrada. De forma muito rara, 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 e enfraquecimento da pulsação do coração com abafamento de seus batimentos, podendo chegar até a entrar em coma.

Para minimizar a chance de quaisquer problemas, será perguntado a respeito de sua história médica antes de você iniciar no estudo. O pesquisador e a instituição devem assumir a responsabilidade de dar assistência integral às complicações e danos decorrentes dos riscos previstos. Assim, os participantes da pesquisa que vierem a sofrer qualquer tipo de dano previsto ou não no termo de consentimento e resultante de sua participação, além do direito à assistência integral, têm direito à indenização.

Se você for diretamente prejudicado pela pesquisa, lhe é garantido o acesso ao tratamento para qualquer situação provocada pela medicação pesquisada.

Durante o período do estudo, você será cuidado pelos médicos da pesquisa e pela equipe técnica da enfermagem na qual esteja internado, que estarão disponíveis 24 horas por dia, todos os dias da semana, se necessário for.

É esperado que o tratamento ajude você, embora isso não possa ser garantido. A informação que este estudo irá gerar poderá ajudar no desenvolvimento de tratamentos mais efetivos para portadores de doença com a sua no futuro.

Se você não concordar em participar do estudo, seu tratamento não terá qualquer alteração, sendo garantido seu seguimento no Hospital das Clínicas.



Eu \_\_\_\_\_

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

- 1- A garantia de receber a resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida acerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados com a pesquisa e o trabalho a que serei submetido;
- 2- 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;



APÊNDICE III - CÓPIA DE CARTA DE APROVAÇÃO DO PROJETO PELO  
COMITÊ DE ÉTICA MÉDICA DO HCFMRP-USP:

 HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA  
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
www.hcrp.fmrp.usp.br 

Ribeirão Preto, 28 de fevereiro de 2007


Ofício n° 598/2007  
CEP/MGV

**Prezado Senhor,**

O projeto de pesquisa intitulado: **“EFEITO DA ADIÇÃO DE NITROPRUSSIATO DE SÓDIO, UM DOADOR DE ÓXIDO NÍTRICO, AO TRATAMENTO ANTIPSICÓTICO HABITUAL EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE ESQUIZOFRENIA”**, foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 241ª Reunião Ordinária realizada em 26/02/2007, e enquadrado na categoria: **APROVADO, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido,** de acordo com o Processo HCRP n° 13129/2006. *Lembramos que devem ser encaminhados a este CEP relatórios semestrais e relatório final da pesquisa.*

Entretanto para o início da pesquisa deve-se aguardar a manifestação da CONEP, pois o projeto será enviado para apreciação e aprovação.

Atenciosamente.

  
**DRª. MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA**  
Vice-Coordenadora do Comitê de Ética  
em Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimo Senhor  
**JOÃO PAULO MAIA DE OLIVEIRA**  
**PROF. DR. JAIME E. C. HALLAK(Orientador)**  
Depto. de Neurologia, Psiquiatria e Psicologia Médica

---

Comitê de Ética em Pesquisa HC e FMRP-USP- Campus Universitário  
Fone (16) 3602-2228 - E-mail : cep@hcrp.fmrp.usp.br  
Monte Alegre 14048-900 Ribeirão Preto SP