UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Programa de Pós-Graduação em Saúde Mental

Marcos Gonçalves de Rezende

EFEITO DO SUMATRIPTANO NO TESTE DA SIMULAÇÃO DE FALAR EM PÚBLICO

Ribeirão Preto
2012

Marcos Gonçalves de Rezende

EFEITO DO SUMATRIPTANO NO TESTE DA SIMULAÇÃO DE FALAR EM PÚBLICO

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

Orientadora: Profa. Dra. Cristina Marta Del-Ben

Ribeirão Preto
2012

Rezende, Marcos Gonçalves

Efeito do Sumatriptano no Teste da Simulação de Falar em Público / Marcos Gonçalves de Rezende. Ribeirão Preto, 2012

119 p. : Il.; 30cm

Orientador: Cristina Marta Del-Ben

Dissertação (Mestrado – Programa de Pós-Graduação em Saúde Mental) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

1. Serotonina. 2. Receptor 5-HT1B/1D. 3. Sumatriptano. 4. Ansiedade. 5. Teste da Simulação de Falar em Público. 6. Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal.

Marcos Gonçalves de Rezende

EFEITO DO SUMATRIPTANO NO TESTE DA SIMULAÇÃO DE FALAR EM PÚBLICO

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

Aprovado em:

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. _____

Instituição: _____Assinatura:_____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____Assinatura:_____

Prof. Dr. _____

Instituição:_____Assinatura:_____

Aos meu pais, exemplos de idoneidade e amor:

À minha mãe, Maria do Carmo, Deus salve a rainha!
(memórias de minha mãe: 'Não sei a quem este menino puxou, vive lendo e mexendo com microscópio')
... faltam as palavras.

Ao meu pai (poeta, compositor, cantor, político, cientista do campo), Sebastião, o homem mais rico que conheço.

AGRADECIMENTOS

A todos que contribuíram para a realização deste trabalho, fica aqui expressa a minha gratidão, especialmente:

À Professora Cristina por duas ocasiões especiais: quando do primeiro voto de confiança para que pudéssemos começar a trabalhar juntos e, no ‘meio’ da caminhada, quando sua confiança foi reinterada. No mais, por sua maturidade intelectual, pela paixão com que trabalha, e pela afabilidade na partilha do conhecimento, digo-lhe que me é um privilégio ser seu orientando.

À Cybele Garcia-Leal, minha co-orientadora, pelo socorro prestado no processo do meu desenvolvimento acadêmico, socorro este de forma pontual e cortês. Cybele, obrigado por sua colaboração.

À Marlene, técnica farmacêutica que sempre me atendeu com disposição, e igualmente ao José Roberto, técnico do Laboratório de Endocrinologia. Aos técnicos Rafael e Fabiana do Ambulatório de Cardiologia, pela forma educada que sempre receberam a mim e aos meus voluntários. E é claro, aos meus voluntários, muitos dos quais nos tornamos colegas acadêmicos. Em especial ao Júnior, praticamente um irmão que tenho em Ribeirão Preto.

Aos Professores Dr. Frederico Guilherme Graeff, Dr. José Alexandre de Souza Crippa e Dr. Helio Zangrossi Junior pelas contribuições e correções no Exame de Qualificação.

Finalmente a CAPES pelo auxílio financeiro. E ao auxílio moradia do serviço social do campus, sem o qual, inegavelmente, a conclusão deste trabalho teria sido particularmente árdua. E aos colegas, moradores da casa 13, com os quais meu desenvolvimento interpessoal fez-se concomitante com o acadêmico.

“Observem como os lírios crescem: eles não fiam, nem tecem. Porém, eu digo a vocês que nem mesmo o rei Salomão, em toda a sua glória, jamais se vestiu como um deles.” (LUCAS 12,27).

RESUMO

GONÇALVES DE REZENDE, M. **Efeito do sumatriptano no teste da simulação de falar em público. 2012. 119 f.** Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2012.

O Teste da Simulação de Falar em Público (SFP) é um teste sensível a drogas que interferem com a neurotransmissão mediada por serotonina (5-HT), e algumas evidências sugerem que ele possa recrutar os mesmos sistemas neuronais envolvidos na fisiopatogenia do Transtorno do Pânico (TP). Diferentes fármacos que, direta ou indiretamente, modulam receptores serotoninérgicos, já foram testados em voluntários saudáveis submetidos ao SFP, mas nenhum estudo, até o momento, utilizou drogas que permitissem avaliar o papel de receptores do tipo 5-HT1D na ansiedade. O sumatriptano, um agonista específico de receptores 5-HT1D, parece ser um bom candidato como sonda farmacológica, tendo em vista sua ampla utilização na prática clínica para o tratamento de enxaqueca, com segurança e boa tolerabilidade. A hipótese testada neste estudo foi a de que, devido à ativação de receptores pré-sinápticos 5-HT1D e conseqüente redução na liberação de 5-HT, o sumatriptano aumentaria o medo provocado pelo SFP. Para tanto, foi conduzido um estudo duplo cego, randomizado, utilizando 36 voluntários saudáveis do sexo masculino, distribuídos em três grupos de tratamento: placebo (n = 12), 50mg (n = 12) ou 100mg (n = 12) de sumatriptano, administrado duas horas antes do SFP. Antes, durante, e após o SFP, medidas subjetivas de ansiedade foram registradas através da Escala Analógica Visual do Humor (VAMS) e da Escala dos Sintomas Somáticos (ESS). Também foram tomadas medidas fisiológicas de ansiedade (pressão arterial, freqüência cardíaca, dosagem hormonal e eletrocondutância da pele). Os resultados foram submetidos à análise multivariada de variância, sendo a medida basal utilizada como covariada (MANCOVA). O grupo tratado com 100mg de sumatriptano apresentou aumento mais pronunciado da ansiedade subjetiva do que os grupos tratados com 50mg de sumatriptano e com placebo durante as fases de preparação e de desempenho. O grupo tratado com 100 mg de sumatriptano também mostrou-se mais alerta na fase de preparação e desempenho do que o grupo placebo. Não foram observados efeitos significativos do tratamento sobre as medidas de pressão arterial, freqüência cardíaca e eletrocondutância da pele. O sumatriptano provocou redução dos níveis de prolactina, independentemente da fase da sessão experimental, mas não interferiu

nos níveis de cortisol plasmático. Por outro lado, observou-se um amento dos níveis de cortisol plasmático imediatamente após o SPF, em comparação com os níveis pré-teste, independente do grupo de tratamento. A redução da disponibilidade de 5-HT levou a um aumento do medo provocado pelo SFP, o que está de acordo com a proposição de que a diminuição de 5-HT na matéria cinzenta periaquedutal dorsal (MCPD) aumenta o medo incondicionado. Devido a esse efeito ansiogênico do uso agudo do sumatriptano também poder ocorrer na prática clínica, em pacientes com migrânea, deve-se atentar para a possibilidade da manifestação de sintomas semelhantes aos de ataque de pânico em pacientes ansiosos. A diminuição da função 5-HT também provocou redução dos níveis plasmáticos de prolactina, provavelmente pela facilitação da transmissão dopaminérgica. Por sua vez, embora discreto, o aumento dos níveis plasmáticos do cortisol sugerem uma atuação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) pelo SFP. A interpretação da resposta do cortisol ao estresse psicológico é complexa e depende de vários fatores, como tema do discurso, tipo de avaliação social, falta de controle da situação, tamanho amostral e estratégias de regulação emocional do voluntário. Mais estudos são necessários para elucidar o papel dos receptores 5-HT1D na ansiedade e para compreender a resposta do cortisol ao estresse psicológico.

PALAVRAS CHAVES: Serotonina. Receptor 5-HT1B/1D. Sumatriptano. Ansiedade. Teste da Simulação de Falar em Público. Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.

ABSTRACT

GONÇALVES DE REZENDE, M. **Effect of sumatriptan in the simulated public speaking test. 2012. 119 f.** Dissertation (Master) – University of São Paulo at Ribeirão Preto Faculty of Medicine, Ribeirão Preto, 2012.

The Simulated Public Speaking Test (SPS) is an experimental model sensitive to drugs that interfere with the neurotransmission mediated by serotonin (5-HT). It has been proposed that the SPS recruits the same neural systems involved in the pathophysiology of panic disorder (PD). Different drugs that directly or indirectly modulate serotonin receptors, have been tested in healthy volunteers submitted to the SFP, but no study have been carried out so far for assessing the role of 5-HT1D receptors in anxiety. Sumatriptan, a specific agonist of 5-HT1D receptors, seems to be a good candidate as a probe drug, given its wide use in clinical practice for the treatment of migraine, with good safety and tolerability. The hypothesis tested in this study was that, due to the activation of presynaptic 5-HT1D receptors and consequent reduction in the release of 5-HT, sumatriptan would increase the fear caused by the SPS. To that end, we conducted a double-blind, randomized study using 36 healthy male volunteers who were divided into three treatment groups: placebo (n = 12), 50mg (n = 12) or 100mg (n = 12) of sumatriptan, administered two hours before the SFP. Before, during, and after the SPS, subjective measures of anxiety were recorded by Visual Analogue Mood Scale (VAMS) and the Bodily Symptom Scale (BSS). Physiological measures were also taken for anxiety (blood pressure, heart rate, hormone dosage and skin conductance). The results were submitted to multivariate analysis of variance (MANCOVA) with the baseline measures as covariate. The group treated with 100 mg of sumatriptan was more anxious than, respectively, 50mg and placebo groups during the test, and also proved to be more alert in preparation and performance than the placebo group. There were no significant effects of treatment on measures of blood pressure, heart rate and skin eletrocondutance. Sumatriptan caused a reduction of prolactin levels, independently of the experimental phase of the session, but did not interfere with plasma cortisol levels. On the other hand, there was an increased of plasma cortisol levels immediately after the SPF, compared with the pre-test, independently of treatment group. The reduced availability of 5-HT led to an increase of fear caused by the SFP, which is consistent with the proposition that a reduction of 5-HT in the dorsal periaqueductal gray (MCPD) increases unconditioned

fear. Because of this anxiogenic effect of acute use of sumatriptan also can occur in clinical practice in patients with migraine should be alert to the possibility of manifestation of symptoms similar to panic attacks in patients anxious. The decreased function of 5-HT also caused a reduction in plasma levels of prolactin, probably by facilitating dopamine transmission. In turn, although slight, the increase in plasma cortisol levels suggest a role of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) for the SFP.The interpretation of the cortisol response to psychological stress is complex and depends on several factors, such as theme of the discourse, type of social assessment, lack of control of the situation, sample size, emotional regulation strategies of the volunteer. Further studies are needed to elucidate the role of 5-HT1D receptors in anxiety and to understand the cortisol response to psychological stress.

KEY WORDS: Serotonin. 5-HT1B/1D receptor. Sumatriptan. Anxiety. Simulation Test of Public Speaking. Hypothalamic-pituitary-adrenall axis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma do recrutamento de voluntários 53

Figura 2 - Média e EPM do fator ansiedade da VAMS medidas nos grupos placebo (N = 11), 50 mg (N = 12) ou 100 mg (N=10) de sumatriptano. Fases da Sessão Experimental: Basal (B); Pré-teste (Pt); Preparação do Discurso (Pr); Desempenho (D); 15', 30', e 60' minutos após o discurso. *p < 0,05 em relação ao placebo; *†p < 0,05 em relação aos grupos placebo e 50mg. 62

Figura 3 - Média e EPM do fator sedação da VAMS nos grupos placebo (N = 11), 50 mg (N = 12) ou 100 mg (N = 10) de sumatriptano. Fases da Sessão Experimental: Basal (B); Pré-teste (Pt); Preparação do Discurso (Pr); Desempenho (D); 15', 30', e 60' minutos após o discurso. *p < 0,05 em relação ao placebo. 63

Figura 4 - Média e EPM do fator desconforto da VAMS nos grupos placebo (N = 11), 50 mg (N = 12) ou 100 mg (N = 10) de sumatriptano. Fases da Sessão Experimental: Basal (B); Pré-teste (Pt); Preparação do Discurso (Pr); Desempenho (D); 15', 30', e 60' minutos após o discurso. 64

Figura 5 - Média e EPM do fator prejuízo cognitivo da VAMS nos grupos placebo (N = 11), 50 mg (N = 12) ou 100 mg (N = 10) de sumatriptano. Fases da Sessão Experimental: Basal (B); Pré-teste (Pt); Preparação do Discurso (Pr); Desempenho (D); 15', 30', e 60' minutos após o discurso. 65

Figura 6 - Média e EPM do total dos escores da ESS nos grupos placebo (N = 12), 50 mg (N = 12) ou 100 mg (N = 11) de sumatriptano. Fases da Sessão Experimental: Basal (B); Pré-teste (Pt); Preparação do Discurso (Pr); Desempenho (D); 15', 30', e 60' minutos após o discurso. 66

Figura 7 - Média e EPM do cortisol plasmático medido nos grupos placebo, e sumatriptano na dose de 50 mg ou 100 mg (N = 12/grupo). Fases da Sessão Experimental: Basal (B); Pré-teste (Pt); imediatamente após o discurso (0); 15', 30', e 60' minutos após o discurso. 67

Figura 8 - Média e EPM da prolactina plasmática medida nos grupos placebo, e sumatriptano na dose de 50 mg ou 100 mg (N = 12/grupo). Fases da Sessão Experimental: Basal (B); Pré-teste (Pt); imediatamente após o discurso (0); 15', 30', e 60' minutos após o discurso. 68

Figura 9 - Média e EPM do número de flutuações espontâneas da condutância da pele medida nos grupos placebo, e sumatriptano na dose de 50 mg ou 100 mg (N = 12/grupo). Fases da Sessão Experimental: Basal (B); Pré-teste (Pt); Preparação do Discurso (Pr); primeira (G1) e segunda (G2) partes do discurso; 15 minutos após o fim do discurso (15'). 69

Figura 10 - Média e EPM do nível de condutância da pele medida nos grupos placebo, e sumatriptano na dose de 50 mg ou 100 mg (N = 12/grupo). Fases da Sessão Experimental: Basal (B); Pré-teste (Pt); Preparação do Discurso (Pr); primeira (G1) e segunda (G2) partes do discurso; 15 minutos após o fim do discurso (15').....70

Figura 11 - Média e EPM da freqüência cardíaca medida nos grupos placebo, e sumatriptano na dose de 50 mg ou 100 mg (N = 12/grupo). Fases da Sessão Experimental: Basal (B); Pré-teste (Pt); Preparação do Discurso (Pr); Desempenho (D); 15 minutos após o fim do discurso (15'). 71

Figura 12 - Média e EPM da pressão arterial sistólica medida nos grupos placebo, e sumatriptano na dose de 50 mg ou 100 mg (N = 12/grupo). Fases da Sessão Experimental: Basal (B); Pré-teste (Pt); Preparação do Discurso (Pr); Desempenho (D); 15 minutos após o fim do discurso (15'). 72

Figura 13 - Média e EPM da pressão arterial diastólica medida nos grupos placebo, e sumatriptano na dose de 50 mg ou 100 mg (N = 12/grupo). Fases da Sessão Experimental: Basal (B); Pré-teste (Pt); Preparação do Discurso (Pr); Desempenho (D); 15 minutos após o fim do discurso (15'). 73

Figura da capa – 'A sinapse':

http://blogues.cienciahoje.pt/index.php/Impulsos/2010/12/30/title-33.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características da amostra por grupos.....61

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Classificação dos transtornos de ansiedade de acordo com o DSM-IV-TR 22

Quadro 2 - Efeito de drogas no SFP, modificado de GRAEFF et al. (2003).....36

Quadro 3 - Estudos com drogas agonistas 5-HT1B em modelos animais de ansiedade.....41

Quadro 4 – Estudos com drogas antagonistas 5-HT1B em modelos animais de ansiedade 42

Quadro 5 - Estudos com ratos Knockout (1B KO) em modelos animais de ansiedade.....43

Quadro 6 - Efeito do sumatriptano (100mg, via oral) na manifestação clínica de pacientes com Transtornos de Ansiedade.....45

Quadro 7 - Efeito do uso agudo do sumatriptano nas respostas hormonais em voluntários saudáveis.....46

Quadro 8 - Passos dados durante a sessão experimental, início às 14 h 58

LISTA DE SIGLAS

5-HT: serotonina

ACTH: corticotropina

ANOVA: análise de variância

BAI: Beck Anxiety Inventory

BDI: Beck Depression Inventory

BZD: benzodiazepínico

CBD: canabidiol

CRH: fator liberador de corticotrofina

DSM: Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais

ESS: Escala de Sintomas Somáticos

FC: freqüência cardíaca

FPT: four-plates test

GABA: ácido gama amino butírico

GH: hormônio de crecimento

HHA: eixo hipotálamo-hipófise–adrenal

IDATE-T: Inventário de Ansiedade Traço-Estado, Formulário Traço

IMC: Índice de Massa Corporal

ISRS: inibidor seletivo da recaptação de serotonina

KO: knockout

L/D: light/dark

LCE: labirinto em cruz elevado

MCPD: matéria cinzenta periaquedutal dorsal

MINI: Mini International Neuropsychiatric Interview

NPY: neuropeptídeo Y

OC: obsessivos compulsivos (sintomas)

OT: ocitocina

PA: pressão arterial

SCA: Sistema Cerebral Aversivo

SCL: nível de condutância da pele

SF: flutuações espontâneas

SFP: Teste da Simulação de Falar em Público

SIC: Sistema de Inibição Comportamental

SNC: sistema nervoso central

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

TAG: Transtorno de Ansiedade Generalizada

TOC: Transtorno Obsessivo Compulsivo

TP: Transtorno do Pânico

TSST: Trier Social Stress Test

VAMS: Escala Analógica Visual do Humor

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 21

1.1 ANSIEDADE 21
1.2 TRANSTORNOS DE ANSIEDADE 22
1.3 NEUROBIOLOGIA DA ANSIEDADE 23
1.3.1 Do Sistema Límbico aos Sistemas Cerebrais 23
1.3.2 Sistema de Inibição Comportamental (SIC) 25
1.3.3 Sistema Cerebral Aversivo (SCA) 26
1.4 NÍVEIS DE DEFESA (COMPORTAMENTO) X SUBSTRATO NEURONAL X TRANSTORNO CORRELACIONADO 27
1.5 NEUROTRANSMISSORES NA ANSIEDADE HUMANA 29
1.6 A TEORIA DO PAPEL DUAL DA SEROTONINA NA ANSIEDADE 33
1.7 TESTE DA SIMULAÇÃO DE FALAR EM PÚBLICO 34
1.7.1 Respostas de drogas avaliadas no SFP 34
1.7.2 Resposta do eixo HHA no SFP 37
1.8 RECEPTOR SEROTONINÉRGICO 5-HT1B/1D 37
1.8.1 Papel do receptor 5-HT1B em modelos animais de ansiedade 38
1.8.1.1 Estudos com drogas agonistas 5-HT1B 40
1.8.1.2 Estudos com drogas antagonistas 5-HT1B 41
1.8.1.3 Ratos Knockout 5-HT1B (1B KO) 42
1.8.2 Papel do receptor 5-HT1D na ansiedade humana 44
1.9 JUSTIFICATIVA 46

2 OBJETIVOS E HIPÓTESES 49

3 MATERIAL E MÉTODOS 51

3.1 LOCAL DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO 51
3.2 COMPOSIÇÃO DA AMOSTRA 51
3.2.1 Critérios de inclusão 51
3.2.2 Critérios de exclusão 52
3.2.3 Avaliação diagnóstica 52
3.2.4 Fluxograma da composição da amostra 52
3.2.5 Caracterização da amostra 54
3.3 COLETA DE DADOS 55
3.3.1 Medidas subjetivas de ansiedade 55
3.3.2 Medidas fisiológicas de ansiedade 56
3.4 SESSÃO EXPERIMENTAL 57
3.5 ANÁLISE DOS DADOS 59

4 RESULTADOS 61

4.1 PARTICIPANTES 61
4.2 MEDIDAS SUBJETIVAS 62

4.2.1 VAMS (Fator Ansiedade)....62
4.2.2 VAMS (Fator Sedação)....63
4.2.3 VAMS (Fator Desconforto)....64
4.2.4 VAMS (Fator Prejuízo Cognitivo)....65
4.2.5 Escore total dos itens da Escala dos Sintomas Somáticos....66
4.3 MEDIDAS FISIOLÓGICAS....67
4.3.1 Cortisol plasmático....67
4.3.2 Prolactina plasmática....68
4.3.3 Número de flutuações espontâneas da condutância da pele....69
4.3.4 Nível de condutância da pele....70
4.3.5 Frequência cardíaca....71
4.3.6 Pressão arterial sistólica....72
4.3.7 Pressão arterial diastólica....73
5 DISCUSSÃO....75
6 CONCLUSÕES....82
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS....84
APÊNDICE....102
ANEXO....104

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 **Ansiedade**

O conceito de ansiedade, por diferentes autores e em diferentes épocas foi, quase sempre, elaborado a partir da descrição de sentimentos e sensações físicas experienciados. Todavia, os sentimentos experimentados, devido à sua subjetividade, encontram definições distintas de acordo com a vivência de cada indivíduo; desta forma, filósofos, escritores e artistas imprimiram sua ideia de ansiedade no hall das possibilidades em descrevê-la. Do outro lado, estudiosos procuram compreender a neurobiologia da ansiedade na perspectiva de aplicar tal conhecimento em terapias que possam mitigar o sofrimento daqueles que padecem dos seus transtornos.

A etimologia da palavra ansiedade tem um histórico milenar. Ela se originou do alemão (*angst*), passando pelo grego (*agkhô*) e pelo latim (*angor*). *Angor* deu origem à palavra egípcia *ankh,* que nomeava o símbolo do sopro da vida, representativo do primeiro respiro ao nascer. Portanto, desde tempos remotos a ansiedade já estava relacionada à respiração – ou à falta dela. Mas foi do verbo latim que surgiram os termos *ango* e *anxio* que, respectivamente, significam aperto e tormento; e estes termos, finalmente, geraram as palavras portuguesas ‘angústia’ e ‘ansiedade’ (PEREIRA, 2004).

A ansiedade, num contexto religioso, está presente na cristandade ocidental (formadora de regras e conceitos morais), conforme a citação: ‘A ansiedade no coração deixa o homem abatido, mas uma boa palavra o alegra.’ (PROVÉRBIOS 12, 25).

Dentre as exposições filosóficas, o teólogo e filósofo dinamarquês SØREN KIERKEGAARD (1844) descreve em seu livro Begrebet Angest (O conceito de ansiedade), a ansiedade/angústia como um medo incondicionado, disperso. Ele narra como primeira ansiedade experimentada na história da humanidade o conflito vivenciado por Adão em comer ou não da árvore proibida por Deus. Já Clarice Lispector, escritora e jornalista brasileira, fez o seguinte relato em uma caderneta de anotações pessoais: ‘Sinto ansiedade, tenho medo de ser um corpo só. (...) Meu medo e minha ansiedade é por estar sendo um corpo sozinho’ (PONTIERI, 2004). No mais, anterior a todos estes, Hipócrates, séc. 460-370 a.C., considerado o ‘pai da medicina’ descreveu: ‘é ele (o cérebro) que nos faz loucos ou delirantes, nos excita com o espanto e o medo, seja de noite ou pelo dia, traz a insônia, erros

inoportunos, ansiedades sem sentido, a distração e atos que são contrários ao hábito...' (HIPPOCRATES, 1952).

Em conjunto, estas citações possibilitam perceber a ansiedade sendo vivenciada como sensações de desamparo e conflito, sempre ligados a percepções corporais.

1.2 **Transtornos de ansiedade**

A ansiedade é dita normal quando tem finalidade adaptativa e suas manifestações fisiológicas mais comuns são sudorese, taquicardia, tensão muscular, dispnéia, entre outras. Todavia, quando estas manifestações se tornam excessivas a ponto de prejudicar o desempenho cotidiano de um sujeito, causando-lhe sofrimento, a ansiedade passa então a ser considerada patológica (LADER, 1983b).

O DSM-IV-TR, uma revisão do DSM IV (Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais - American Psychiatric Association, 1994) publicada em 2000, traz a classificação para os transtornos de ansiedade que estão apresentados no **Quadro 1**.

Quadro 1 - Classificação dos transtornos de ansiedade de acordo com o DSM-IV-TR

Fobia específica
Fobia social
Agorafobia sem distúrbio de pânico
Transtorno de pânico
sem agorafobia
com agorafobia
Transtorno de ansiedade generalizada
Transtorno obsessivo-compulsivo
Transtorno de estresse pós-traumático
Transtorno de estresse agudo
Transtorno de ansiedade devido a uma condição médica geral
Transtorno de ansiedade induzido por substância química
Transtorno atípico de ansiedade

Dados epidemiológicos revelam que os transtornos de ansiedade estão entre os transtornos mentais mais prevalentes (BLAND et al., 1998; YONKERS et al., 2000; ANDRADE et al., 2002). Dentre os transtornos de ansiedade, é de interesse para este estudo o Transtorno do Pânico (TP).

O TP é diagnosticado quando ocorrem ataques de pânico repetidos. Os ataques de pânico ocorrem abruptamente, sendo um período vivenciado com intenso medo, no qual devem ocorrer 4 ou mais dos seguintes sintomas: taquicardia, sudorese, tremores, dispnéia, desconforto ou dor toráxica, náusea ou desconforto abdominal, tontura e/ou vertigem ou mesmo desmaio, desrealização ou despersonalização, medo de enlouquecer, medo de morrer, formigamento e calafrios. O paciente com TP pode tornar-se, devido aos seus medos, dependente de outra pessoa para tarefas simples como atravessar uma rua. Pode ocorrer, também, do paciente apresentar ansiedade antecipatória relacionada ao temor de ter um novo ataque, o que o leva a se esquivar de lugares onde o ataque possa ocorrer, caracterizando a agorafobia (DSM IV, 1994).

1.3 **Neurobiologia da ansiedade**

Dentro de uma perspectiva biológica, evolutiva, DARWIN (1872), em seu trabalho sobre a expressão das emoções nos homens e nos animais, observou que as respostas de defesa que os animais exibiam diante de situações ameaçadoras, tinham semelhança com as respostas de medo e ansiedade humanos. Essa visão de similaridade deu impulso para se investigar quais estruturas estariam implicadas na coordenação destas respostas.

Posteriormente, embasados nessa visão de similaridade etológica, modelos animais foram criados e passaram a constituir valiosa ferramenta na busca pelo entendimento dos mecanismos neurobiológicos da ansiedade. Todavia há limitações devido às diferenças espécie-específica, sobretudo daquelas concernentes à subjetividade humana. Uma abordagem mais detalhada sobre o uso de modelos animais na ansiedade encontra-se mais adiante em tópico referente à avaliação do receptor 5-HT1D nestes modelos.

1.3.1 **Do Sistema Límbico aos Sistemas Cerebrais**

Respeitadas as limitações, o estudo da neurobiologia das emoções teve início no final do século XIX, com pesquisadores como JAMES (1884), e adentrou o século XX com

outros renomados como CANNON e BARD (1929), PAPEZ (1937), e MACLEAN (1949). Naqueles primórdios, obviamente, pela inexistência de técnicas como neuroimagens, imunohistoquímica, sondagem farmacológica, dentre outras, as observações eram feitas por meio de casos clínicos e/ou lesões cerebrais provocadas em animais. Desta forma, associava-se, por exemplo, a uma dada estrutura cerebral lesada o comportamento e/ou emoção exibidos ou suprimidos. O legado destes cientistas foi além de apenas pontuar as estruturas relacionadas às emoções, eles também propuseram ligações entre elas num circuito integrado no processamento emocional.

WILLIAM JAMES (1884), psicólogo e filósofo estadunidense, com formação em medicina, elaborou uma teoria de feedback para explicar o processamento das emoções. Por esta teoria, as áreas motoras e sensoriais do córtex agiriam em conjunto: as áreas sensoriais receberiam um determinado estímulo externo e o córtex motor produziria uma reação (fuga, por exemplo). Então, as sensações fisiológicas da fuga retornariam às áreas sensoriais como diferentes sensações físicas que seriam percebidas como emoções específicas. Embora a teoria de James possa, hoje, ser vista como simplista, é dele o mérito de ser um dos primeiros pesquisadores que se debruçou disposto a explicar, por vias biológicas, a origem das emoções.

Posteriormente, CANNON e BARD (1929), após realizarem a dissecção do córtex cerebral de gatos, observaram que estes continuavam a exibir sinais emocionais, porém sem controle, como ereção dos pêlos, dilatação das pupilas e exposição das garras. Ao produzirem dissecções mais caudais puderam notar, nesta sequência, que as respostas emocionais tornavam-se mais fracas e fragmentadas até serem, finalmente, extintas com a remoção do hipotálamo. Então, concluíram que a região cortical seria responsável pelo controle consciente das reações emocionais, e que, estas teriam origem entre estruturas mais profundas que tinham como centro o hipotálamo.

JAMEZ PAPEZ (1937), neuroanatomista estadunidense, após observar as consequências clínicas de danos no córtex medial humano e analisar o papel do hipotálamo nas reações defensivas em animais, teorizou um circuito de integração entre o córtex medial e o hipotálamo, com o objetivo de explicar a percepção subjetiva das emoções. Papez se apoiou na estrutura formulada por Cannon, e, a esta acrescentou o giro do cíngulo, o hipocampo, o fórnice e os corpos mamilares.

PAUL MACLEAN (1949), neurocientista estadunidense, aceitava as proposições de que o hipotálamo teria um importante papel na expressão emocional, e de que o córtex seria

o responsável pela organização e controle da experiência emocional. MacLean, contudo, inovou propondo o conceito de cérebro visceral que seria constituído pelo rinencéfalo (estrutura de áreas olfatórias), córtex cingulado, amígdala e hipocampo. Após observar que estas áreas, quando estimuladas, produziam reações autonômicas, ele postulou que o cérebro visceral teria como função organizar o comportamento nos impulsos de defesa, reprodução, e obtenção de alimento.

Por fim, a expressão 'sistema límbico' (do latim, *limbus* = orla, anel) foi introduzida por MacLean, baseado no 'grande lobo límbico', descrito pelo cientista, anatomista e antropólogo BROCA (1877). Sendo que, anatomicamente, o lobo límbico está localizado medialmente e abaixo do córtex cerebral, e envolve estruturas do tronco encefálico e do diencéfalo. O sistema límbico foi, então, posteriormente descrito como um conjunto de estruturas interligadas responsáveis pelo processamento emocional. MacLean ao incluir a amígdala, o córtex pré-frontal (CPF) e o septo, ampliou a hipótese de James Papez. Portanto, desde que os primeiros estudiosos voltaram-se para o entendimento dos mecanismos formadores das emoções, foi o sistema límbico, constituído por estruturas corticais e subcorticais, tido como o responsável pela gênese das emoções. Todavia, para outros pesquisadores nem todas as estruturas límbicas estariam implicadas nesta gênese; por exemplo, o hipocampo estaria mais relacionado a processos cognitivos, de memória (LEDOUX, 1998). LeDoux também considera que as emoções tem valor adaptativo, e que, diferentes emoções estão associadas a diferentes funções como proteção, alimentação e reprodução. Sendo assim, não há apenas um sistema cerebral emocional, mas sim diferentes sistemas cerebrais. Tais sistemas, postulados, seriam estruturados por meio da interconexão de estruturas neuronais específicas que devem processar informações oriundas do meio ambiente, ou do meio interno, e organizar respostas adaptativas.

De fato, na década de 80, dois grandes estudiosos: GRAEFF (1981) e GRAY (1982) postularam dois sistemas cerebrais que faziam proposições a cerca da gênese da ansiedade. Vale lembrar que a ansiedade é uma emoção e que, portanto, as estruturas neuronais componentes do sistema límbico são as mesmas envolvidas na ansiedade.

1.3.2 **Sistema de Inibição Comportamental (SIC)**

O SIC foi um construto teórico proposto por JEFFREY GRAY (1982), com base na observação de que lesões septo-hipocampal em modelos animais produziam efeitos

semelhantes àqueles da administração de drogas ansiolíticas. Logo, o principal substrato neuronal do SIC seria o sistema septo-hipocampal. A ativação deste sistema dar-se-ia por meio dos seguintes estímulos ambientais (sinais) específicos:

1 – sinais condicionados de punição – o condicionamento é dado ao parear um estímulo até então neutro, com um evento aversivo;
2 – sinais condicionados de frustração – quando um estímulo é pareado com um evento, mas no decorrer não sobrevém o evento esperado;
3 – sinais de perigos inatos – perigos espécie-específicos; e
4 – estímulos ou situações desconhecidas.

A ativação deste sistema geraria ansiedade notada por:

1 – inibição do comportamento motor;
2 – aumento da análise sensorial; e
3 – preparo para ação física.

Uma visão comportamentalista a respeito da função do sistema septo-hipocampal, seria de que este atuaria como conferidor dos estímulos provenientes do ambiente com aqueles esperados pelo organismo. A informação sensorial chegaria ao sistema por meio de aferências originadas no lobo temporal, e, no hipocampo, na região denominada subículo, e haveria comparações com as predições geradas no circuito de Papez. O planejamento, então, seria efetuado pelo CPF. Sendo que, se houvesse semelhança entre o estímulo percebido e a predição esperada, o sistema atuaria como conferidor; no entanto, se houvesse discordância o sistema passaria a atuar no modo de controle, causando a inibição comportamental – ansiedade.

1.3.3 **Sistema Cerebral Aversivo (SCA)**

O SCA é um conceito proposto por GRAEFF (1981), no qual estruturas subcorticais como a matéria cinzenta periaquedutal (MCP), hipotálamo dorsomedial e amígdala, estariam integradas num sistema anátomo-funcional implicado em comportamentos defensivos. De fato, a estimulação elétrica destas estruturas resultou em comportamentos defensivos de luta e fuga, e também em mudanças autonômicas (FERNANDEZ; HUNSPERGER, 1962; HESS; BRUGGER, 1943). Sendo que, comportamento similar associado à estimulação destas áreas também foi observado em pacientes submetidos à neurocirurgia que, acordados, relatavam sensações de medo, além de exibirem alterações autonômicas como sudorese,

aumento das freqüências cardíaca e respiratória, e piloereção (NASHOLD et al., 1969). Vale ressaltar que tais reações foram semelhantes tanto em humanos quanto em animais, havendo uma correlação etológica filogenética (LEDOUX, 1995).

Neste sistema, a amígdala e a MCP têm uma atuação bastante crítica. Em estudos anteriores, a lesão ou ablação do complexo amigdalóide causara uma dissociação entre os processos sensorias e os emocionais. De fato, KLUVER e BUCY (1937) constataram que a ablação dos lobos temporais, incluindo a amígdala, em macacos *rhesus*, provocava comportamento de passividade, isto é, de irresponsividade emocional, além de perversão oral (alimentar) e sexual. O mesmo comportamento, em macacos, foi notado por WEISKRANTZ (1956), nos quais a ablação da amígdala gerava déficit de aprendizagem em tarefas que propiciavam esquiva. De forma geral, houve uma diminuição do medo. Em humanos, estudos avaliando o reconhecimento de expressões faciais em pacientes com dano na amígdala, demonstraram um déficit no reconhecimento das expressões de medo (CALDER et al., 1996; ADOLPHS et al., 1994).

Sendo assim, a amígdala, nas suas neuroconexões, parece ter o papel de receber e avaliar os estímulos provenientes do meio ambiente (via córtex temporal); e, após avaliar o grau de perigo ou ameaça, transmiti-los para a MCP e hipotálamo. Este último, por meio de interações com a hipófise, regula a secreção hormonal de acordo com o grau e o tipo do estímulo aversivo operante (LEDOUX, 2003; PITTMAN et al., 1981).

1.4 Níveis de defesa (comportamento) X substrato neuronal X transtorno correlacionado

Se a ativação de vias cerebrais e estruturas específicas determinam o tipo e o grau das respostas comportamentais, neuroendócrinas e autônomas; então, o que determina quais vias e quais estruturas serão ativadas? A resposta para esta questão, provavelmente esteja no tipo e no grau do estímulo (situação) desencadeante.

O casal Blanchard (BLANCHARD; BLANCHARD, 1988) avaliou a reação de ratos frente a situações ameaçadoras. Esta avaliação resultou na descrição de três tipos de comportamentos (ou níveis de defesa): exploratório, congelamento e agressão defensiva.

O primeiro nível de defesa observado ocorreu quando os ratos foram expostos a situações potencialmente perigosas; como por exemplo, um ambiente novo ou mesmo que tivesse sofrido alguma alteração, ou no qual houvesse ocorrido contato prévio com um

predador. Nestas situações, os ratos apresentavam um comportamento exploratório, denominado comportamento de avaliação de risco. Tal comportamento de cautela tem como substrato neuronal o sistema septo-hipocampal, visto anteriormente, cuja função é detectar conflitos de aproximação e afastamento de um perigo. Dentro de um contexto clínico, a ansiedade gerada por este conflito teria como correlato o TAG (GRAEFF; BRANDÃO, 1999).

O segundo nível de defesa advém quando a ameaça está distante, mas não há possibilidade de se esconder ou fugir. Ele é caracterizado pelo congelamento (imobilidade tensa). Nesta situação, ocorre ativação neurovegetativa mediada pelo hipotálamo, e é provável que a reação comportamental de congelamento seja mediada pela amígdala e MCP. Tais respostas, em humanos, teria como correlato clínico a ansiedade antecipatória, sobretudo aquela que prediz um novo ataque de pânico (GRAEFF; BRANDÃO, 1999).

O terceiro nível de defesa é desencadeado quando o perigo está bastante próximo (havendo risco iminente à vida), e a resposta ou é de fuga imediata, ou é de agressão física defensiva. Este tipo de reação parece ter como substrato neuronal a MCP, e seu correlato clínico seria o TP (GRAEFF; BRANDÃO, 1999).

De fato, um estudo conduzido por MOBBS et al. (2007), usando imagens de ressonância magnética, corroborou a correlação entre distância da ameaça e a ativação de substratos neuronais específicos. Neste estudo, voluntários saudáveis vivenciavam um ambiente virtual, formado por um labirinto, no qual havia um predador. O objetivo era fugir do predador impedindo que se aproximasse, caso houvesse contato um choque elétrico seria disparado. Através da análise das imagens, foi notado que quando o predador estava distante a área operante era o córtex pré-frontal (CPF), mas quando havia aproximação a ativação migrava para a MCP. A discussão para este resultado foi embasada num construto de que o CPF, enquanto o predador estivesse distante, e, portanto, havendo tempo, estaria ativado na análise de possíveis estratégias de fuga; no entanto, quando a ameaça estivesse muito próxima, não havendo tempo para processar táticas, a MCP inibiria a ativação do córtex a fim de dar uma resposta com a rapidez necessária para garantir a sobrevivência.

Portanto, vale destacar a importância do CPF nos sistemas comportamentais e ressalvar que, filogeneticamente, devido ao ganho em massa neuronal e consequente aumento de interconexões, o CPF humano tornou-se crítico na modulação de respostas emocionais e, desta forma, uma vez que está implicado na monitoração de todo o sistema límbico, sua participação na ansiedade humana é mais expressiva (BRODAL,1981;

BARBAS, 1990). Como visto anteriormente, no SIC, GRAY (1982) destaca o papel do CPF (superfícies dorsolateral e orbital medial do lobo frontal anterior) na elaboração de planos a serem enviados para o sistema septo-hipocampal. Por sua vez, a porção orbito-frontal do CPF possui vias aferentes para o hipotálamo e amígdala, estruturas envolvidas no SCA. O córtex orbito-frontal parece ser fundamental na ansiedade antecipatória, uma vez que tem participação nos processos de aprendizagem de respostas punitivas (NITSCHKE et al., 2006).

A mediação entre as diferentes estruturas integrantes dos sistemas cerebrais dá-se por meio de neurotransmissores. Estes modulam a transmissão dos potenciais de ação na fenda sináptica, logo, o entendimento desta regulação e seus efeitos são estratégicos para prever e possibilitar terapias farmacológicas úteis na ansiedade humana. Todavia, este entendimento é de difícil interpretação, já que, diferentes neurotransmissores operam juntos numa mesma via, por exemplo, nas respostas de comportamentos defensivos (STEIMER, 2002).

1.5 **Neurotransmissores na ansiedade humana**

A seguir será feita uma breve abordagem aos principais neurotransmissores envolvidos na ansiedade, especial ênfase será dada ao sistema serotoninérgico (tema deste estudo).

Gabaérgicos – o Ácido-Gama-Amino-Butírico (GABA) é um aminoácido inibitório presente em cerca de 40% das sinapses do sistema nervoso central. Os receptores GABA são de dois tipos: $GABA_A$ e $GABA_B$; sendo que os benzodiazepínicos (BZD) se ligam alostericamente aos receptores do tipo $GABA_A$,causando-lhes uma mudança conformacional que facilita a ligação com o GABA. Quando há atividade gabaérgica inibindo um neurônio, para que este seja despolarizado, é necessário um número maior de estímulos para desencadear um potencial de ação. Sendo assim, agonistas BZD atuando no receptor $GABA_A$ produzem efeito ansiolítico e anticonvulsivante (NUTT; MALIZIA, 2001; BARNARD et al., 1998). O $GABA_A$ contém diferentes sítios que são modulados por esteróides, barbitúricos e anticonvulsivantes. Teoricamente, a eficácia do efeito ansiolítico dos BZD no Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) estaria relacionado à sua ligação em receptores localizados nos núcleos lateral e basolateral da amígdala, e no TP estaria relacionado à sua ligação na MCP (GRAEFF, 1999).

Noradrenérgicos – a principal região noradrenérgica é o *locus ceruleus* que, localizado na formação reticular, envia fibras para a medula espinhal, cerebelo, córtex cerebral, hipotálamo e sistema límbico. Estando estas últimas estruturas, conforme já discutido, envolvidas nas respostas de ansiedade (COLE;ROBBINS, 1987; KOOB, 1978).

Em humanos, foi notado que situações de estresse ou de ameaça aumentam a ativação do *locus ceruleus* (PRATT, 1992); no entanto, a estimulação elétrica do *locus ceruleus* não gerou ataques de pânico, embora tenha causado sensação de pensamentos mais claros e alterações no sono (KAITIN et al., 1986; LIBET; GLEASON, 1994). Relacionando estes achados com sintomas de transtornos de ansiedade, pode-se discorrer que a noradrenalina esteja envolvida na fisiopatogenia do Transtorno de Estresse Pós-Traumático (estresse e ameaça, flash-backs de condiciomento do medo), e do TAG (insônia e aumento da vigilância) (GRAEFF; HETEM, 2004).

A iombina, um antagonista do receptor α-2 adrenérgico (o receptor α-2 é pré-sináptico e sua ligação com agonistas causam diminuição da noradrenalina, em pacientes com TP a iombina provocou ansiedade semelhante à ansiedade antecipatória (CHARNEY et al., 1984); já o tratamento com clonidina, um agonista α-2, gerou efeito antipânico transitório (HOEHN-SARIC et al., 1981; LIEBOWITZ et al., 1981). A maprotilina, um inibidor seletivo da recaptação de noradrenalina, não teve eficácia no TP (DEN BOER et al., 1988a). Por estes achados, a noradrenalina parece não ter um papel bem estabelecido na ansiedade (GRAEFF; HETEM, 2004).

Acetilcolina - a acetilcolina tem como receptores centrais os muscarínicos e os nicotínicos. A presença de acetilcolina no hipotálamo, onde há presença de receptores nicotínicos, e na MCP, facilita o comportamento defensivo (GRAEFF, 1994). A nicotina tem efeito ansiolítico, e sua abstinência após uso contínuo causa aumento da ansiedade (PICCIOTO et al., 2002).

Neuropeptídeos – O fator liberador de corticotrofina (CRH) parece estar implicado nas respostas comportamentais, autonômicas e endócrinas relacionadas ao estresse (FISHER, 1993; KOOB et al., 1993). Estímulos de medo condicionado ou inato provocam aumento da corticosterona plasmática (ALBRECHET-SOUZA et al., 2007). O CRH e seus dois subtipos de receptores, CRH1 e CRH2, estão amplamente difundidos por todo o sistema nervoso

central (DAUTZENBERG et al., 2002; DE SOUZA et al., 1995). Microinjeções de CRH na região dorsal da Matéria Cinzenta Periaquedutal produziram efeito ansiogênico em ratos avaliados no Labirinto em Cruz Elevado (MARTINS et al., 1997; BORELLI et al., 2008), sugerindo que, futuramente, drogas antagonista dos receptores CRH possam ser eficazes no tratamento das desordens de ansiedade.

O neuropeptídeo Y (NPY), por sua vez, parece ter um importante papel na adaptação comportamental em indivíduos submetidos a longos períodos de estresse (HEILIG, 2004). A administração do NPY em modelos animais teve efeito ansiolítico semelhante aquele provocado por compostos benzodiazepínicos e barbitúrico; sendo que o receptor Y1, presente em estruturas como amígdala e MCP, parece ser o mediador deste efeito (HEILIG et al., 1989). O NPY também está envolvido em outros processos como na fisiologia cardiovascular, cognição, alimentação, alcoolismo e depressão (KARL; HERZOG, 2007).

Canabinóides – Os principais receptores canabinóides, CB1 e CB2, foram detectados a partir da exploração dos mecanismos de ação da *sativa cannabis* (maconha). Os canabinóides estão presentes, naturalmente, nos sistemas nervoso e imunológico, mas podem também ser sintetizados ou ser de origem fitogênica (LAMBERT; FOWLER, 2005). O receptor CB1 é o mais amplamente distribuído pelo sistema nervoso central, ele é encontrado mais densamente na substância negra, globo pálido, hipocampo e cerebelo; e menos densamente no córtex e estriato (HERKEMAN et al., 1990; MAILLEUX; VANDERHAEGHEN, 1992). Os canabinóides apresentam potencial terapêutico em diversas desordens neurológicas como síndrome de Tourette, doença de Huntigton, epilepsia, doença de Parkson e dor crônica (CONSROE, 1998); sua ação, atualmente, está sendo investigada nos comportamentos relacionados à ansiedade e medo. Neste contexto, o uso de baixas doses tende a induzir efeito ansiolítico, ao passo que doses maiores tendem a causar efeito ansiogênico (MOREIRA; WOTJACK, 2010). Os receptores CB1 presentes no CPF medial, hipocampo, e núcleo basolateral da amígdala parecem estar envolvidos em processos sensoriais e de aprendizado; uma vez que o uso de antagonistas CB1, em modelos animais, prejudica a extinção do medo aprendido (KAPLAN; MOORE, 2011). Outro estudo, no qual foi administrado canabidiol (CBD - canabinóide encontrado na planta *cannabis sativa*) diretamente na matéria cinzenta periaquedutal dorsal (MCPD) de ratos, houve inibição das respostas defensivas associadas com ansiedade e pânico, sugerindo um efeito panicolítico provavelmente mediado pela ativação de receptores 5-HT1A (SOARES et al.,

2010). Estudos em humanos, apontam para propriedades ansiolíticas do uso do CBD (ZUARDI et al., 1993) em regiões límbicas e paralímbicas (CRIPPA et al., 2004). Recentemente, discute-se o uso do CBD no tratamento de pacientes com TAG (BERGAMASCHI et al., 2011).

Ocitocina - a ocitocina (OT) é sintetizada nos núcleos supraóptico e paraventricular do hipotálamo (LUDWIG et al., 2002). No sistema nervoso central, é proposto que a OT modula respostas comportamentais, autonômicas e neuroendócrinas relacionadas ao estresse (DITZEN et al., 2009; HOLST et al., 2002). A administração de OT apresentou efeito ansiolítico em modelos animais de ansiedade (BALE et al., 2001; NEUMANN et al., 2000; MANTELLA et al., 2004). Também em humanos a OT ocasionou efeito ansiolítico (HEIRINCHS et al., 2003; OLIVEIRA et al., 2011). Em outro estudo, a OT atenuou a ativação da amígdala em respostas a estímulos negativos (PETROVIC et al., 2008). Em conjunto, os resultados obtidos com humanos e modelos animais sugerem que a OT tenha propriedades ansiolíticas.

Sistema serotoninérgico - O sistema serotonérgico está implicado em inúmeras funções fisiológicas e em transtornos psiquiátricos diversos (DEAKIN, 1998; DEL RIO; LASHERAS, 1993). A serotonina (5-HT) é liberada pelos neurônios serotoninérgicos, cujos corpos celulares estão localizados, principalmente, nos núcleos da rafe e, a parti daí, projetam-se para quase todas as regiões cerebrais (PARENT et al., 1981; STEINBUSCH, 1981).

Estudos com modelos animais verificaram que a diminuição da ação da 5-HT, provocava um efeito antipunição semelhante ao dos BZDs (ROBICHARD; SLEDGE, 1969; GRAEFF; SCHOENFELD, 1970; WISE et al., 1972; TYE et al., 1977; THIËBOT et al., 1980); tal efeito também foi notado quando da administração de antagonistas (liberação do comportamento punido) ou de agonistas (aumento do comportamento punido) diretamente na amígdala basolateral (HODGES et al., 1987); levando à proposição de que a 5-HT teria um papel ansiogênico.

Todavia, em outras pesquisas, foi observado que a ação da 5-HT na MCPD de ratos gerava um efeito antiaversivo (JACOB et al., 2002; NOGUEIRA; GRAEFF, 1995; BECKETT et al., 1992; NOGUEIRA E GRAEFF, 1991; SCHÜTZ et al., 1985), sugerindo, assim, um papel ansiolítico.

Desta forma, com base nas observações prévias de que a ação sistêmica ou direta da 5-HT na amígdala gerava aumento da ansiedade, ao passo que sua administração direta na MCPD gerava efeito ansiolítico, DEAKIN e GRAEFF (1991) formularam uma hipótese de que a 5-HT facilitaria o comportamento defensivo na amígdala e inibiria as reações de defesa na MCPD.

Também as observações clínicas de pacientes em uso de drogas que agem na modulação serotoninérgica apontavam para contradições nos efeitos da 5-HT. De fato, agentes tricíclicos ou ISRS são eficazes tanto no tratamento do TP (BELL; NUTT, 1998) quanto no TAG (ROCCA et al., 1997). Todavia, a buspirona (agonista parcial 5-HT1A) e a ritanserina (antagonista 5-HT2), foram ineficazes no TP (SHEEHAN et al., 1988, 1990; DEN BOER; WESTENBERG, 1990) e eficazes no TAG (PETRACCA et al., 1990; ENKELMANN, 1991).

1.6 **A Teoria do Papel Dual da Serotonina na Ansiedade**

A contradição da ação da 5-HT na mediação da ansiedade, variando conforme a estrutura cerebral ativada (MCPD ou amígdala), levou à hipótese da existência de um sistema cerebral que teria valor adaptativo embasado na integração entre a inibição de reações primitivas do tipo luta e fuga com a facilitação do comportamento defensivo (DEAKIN; GRAEFF, 1991).

A amígdala é uma estrutura relacionada a estímulos aversivos, perigos potenciais. Por sua vez, a MCP está relacionada a perigos proximais, imediatos. Neste constructo teórico, a 5-HT modularia tal sistema agindo na amígdala onde aumentaria a ansiedade condicionada; por outro lado, a ação da 5-HT na MCP inibiria o medo incondicionado. Estando, clinicamente, o primeiro tipo de ansiedade relacionada com o TAG e o segundo tipo com o TP.

Modelos experimentais de ansiedade em humanos, sobretudo o Teste da Simulação de Falar em Público (SFP), tem sido usados para estudar o papel da 5-HT na ansiedade.

1.7 **Teste da Simulação de Falar em Público**

O Teste da Simulação de Falar em Público, criado por MCNAIR et al., (1982) e adaptado no Brasil por GUIMARÃES et al. (1989), tem sido utilizado no estudo das bases neurobiológicas da ansiedade. No período que antecede ao teste, durante e após a realização do mesmo, são tomadas medidas para avaliar padrões fisiológicos (pressão arterial, frequência cardíaca, condutância da pele, hormônios de estresse) e subjetivos da ansiedade.

DEAKIN e GRAEFF (1991) sugeriram que o SFP recrutaria as mesmas estruturas cerebrais envolvidas nas reações defensivas que ocorrem em resposta a perigo iminente, já que falar em público é um tipo de medo muito prevalente (STEIN et al., 1994, 1996; FURMARK, 1999) e claramente ansiogênico, independentemente da predisposição do indivíduo em reagir com mais ou menos ansiedade (PALMA et al., 1994). Supõe-se, também, que as bases neuronais evocadas por reações defensivas a perigos proximais estariam envolvidas na fisiopatogenia do TP (DEAKIN e GRAEFF, 1991; DEAKIN; GUIMARÃES; GRAEFF; 1992, 1994). Portanto, o SFP torna-se um modelo experimental útil para o estudo de hipóteses a respeito da neurobiologia do TP, por recrutar estruturas cerebrais que estão implicadas neste transtorno.

1.7.1 **Respostas de drogas avaliadas no SFP**

Em estudos com psicofármacos (ver **Quadro 2**) no SFP, observou-se efeito ansiogênico na fase pré-teste com a metergolina, um antagonista não seletivo de receptores 5-HT (GRAEFF et al., 1985), e na fase pós-teste com a ritanserina, um antagonista de receptores 5-HT2A/2C (GUIMARÃES et al., 1997). Fármacos que aumentam a disponibilidade de 5-HT, como o escitalopram um inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISRS) (GARCIA-LEAL et al., 2010), a clomipramina pertencente à classe dos tricíclicos (GUIMARÃES et al., 1987), e a nefazodona um antagonista 5-HT2A e ISRS (SILVA et al., 2001), também causaram efeito ansiogênico. Sendo que a clomipramina e a nefazodona aumentaram a ansiedade de preparação e de desempenho causadas pelo SFP (GUIMARÃES et al., 1997; SILVA et al., 2001), enquanto que o escitalopram prolongou o medo causado pelo teste (GARCIA-LEAL et al., 2010). Essa diferença pode estar relacionada ao fato da clomipramina e a nefazodona não serem ISRS tão seletivos como o

escitalopram. Supõe-se que o aumento da ansiedade observado nestes estudos estaria relacionado com uma possível diminuição da função serotoninérgica. Ou seja, a exacerbação da ansiedade provocada pelo teste, observada com clomipramina, nefazodona e escitalopram foi interpretada como conseqüência da redução de 5-HT devido à estimulação de receptores serotonérgicos autossômicos pré-sinápticos na região da rafe mesencefálica, pela própria 5-HT que auto-inibiu sua liberação a partir destes neurônios (PIÑEYRO; BLIER, 1999).

Já a d-fenfluramina, liberador neuronal de 5-HT e bloqueador de sua recaptação, que, portanto, aumenta a função serotoninérgica, diminuiu a ansiedade no teste, de forma dose-dependente (HETEM et al., 1996). E a ipsapirona, agonista de receptores do tipo 1A, apresentou efeito ansiolítico durante a fase de desempenho (ZUARDI et al., 1993).

Outras drogas, sem efeito na modulação serotoninérgica, também foram avaliadas no SPS. Dentre estas, CBD reduziu a ansiedade após o SPS (ZUARDI et al., 1993). O benzodiazepínico lorazepam atenuou a ansiedade nas fases pré-teste e de desempenho (GUIMARÃES; ZUARDI; GRAEFF, 1987), o diazepam atenuou a ansiedade nas fases pré- e pós-teste (ZUARDI et al., 1993). Este mesmo efeito ansiolítico na fase pré-teste foi encontrado com o uso de OT, via intranasal, sugerindo que a ansiedade pré-teste seja de um tipo diferente daquelas geradas pelas fases preparatórias e de desempenho (OLIVEIRA et al., 2011). O flumazenil que bloqueia o efeito de ligantes endógenos, sendo ansiogênico ou ansiolítico conforme o tipo de situação experimental, diminuiu a ansiedade na fase preparatória do SFP (KAPCZINSKI et al., 1994). A gabapentina, cuja estrutura é semelhante ao GABA, e é usada na clínica como anticonvulsivante e analgésico, diminuiu a ansiedade gerada pelo SFP nas fases preparatória e de desempenho (DE PARIS et al., 2003).

Em última análise, a maioria dos resultados mostram que drogas que agem diretamente na função serotoninérgica não afetam a ansiedade durante a fase pré-teste (ao inverso do observado com drogas gabaérgicas que atenuam a ansiedade nesta fase), mas reduzem ou aumentam a ansiedade nas fases de antecipação e desempenho (GRAEFF; DEL-BEN; GUIMARÃES, et al., 2003).

Quadro 2 - Efeito de drogas no SFP, modificado de GRAEFF et al. (2003)

DROGAS COM AÇÃO SEROTONINÉRGICA					
Droga	**Pré-teste**	**Preparatória**	**Desempenho**	**Pós-teste**	**Referências**
Metergolina (12 mg)	↑ *				**Graeff et al. (1985)**
Ritanserina (10 mg)				↑	**Guimarães et al. (1997)**
Clomipramina (25 mg)		↑	↑		**Guimarães et al. (1987)**
Nefazedona (200 mg)		↑	↑		**Silva et al. (2001)**
Escitalopram (20 mg)				↑	**Garcia-Leal (2010)**
d-fenfluramina (30 mg)			↓		**Hetem et al. (1996)**
Ipsapirona (5 mg)			↓		**Zuardi et al. (1993)**
OUTRAS DROGAS					
Lorazepam (1 mg)	↓		↓		**Guimarães et al. (1987)**
Diazepam (10 mg)	↓			↓	**Zuardi et al. (1993)**
Flumazenil (1 mg)		↓			**Kapczinski et al. (1994)**
Gabapentina (800 mg)		↓	↓		**De paris et al. (2003)**
Canabidiol (300 mg)				↓	**Zuardi et al. (1993)**
Ocitocina (12 UI)	↓				**Oliveira et al. (2011)**

*ansiedade medida pela IDATE-estado; demais estudos avaliaram a ansiedade através do fator ansiedade da VAMS. (↑) aumento da ansiedade; (↓) diminuição da ansiedade.

1.7.2 **Resposta do eixo HHA no SFP**

Em relação ao efeito do SFP na resposta hormonal, estudos realizados em nosso laboratório evidenciam que o teste propriamente dito não ativaria o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA). O SFP não aumentou o cortisol salivar em pacientes com TP sintomáticos, ou assintomáticos em tratamento crônico com ISRS, assim como em voluntários saudáveis (GARCIA-LEAL et al., 2003); e nem o cortisol e prolactina plasmáticos em voluntários saudáveis recebendo 10 mg de escitalopram ou placebo (GARCIA –LEAL, et al., 2010). O conjunto de dados na literatura parece reforçar a hipótese de que o SFP não ativa o eixo HHA. Em uma extensa revisão sobre a resposta do cortisol a estresse psicológico, verificou-se que em quase metade dos estudos não houve aumento do cortisol após o SFP, e, naqueles estudos em que houve aumento do cortisol este não foi expressivo (DICKERSON; KEMENY, 2004). Tais resultados estão de acordo com a hipótese de que o SFP envolve as mesmas estruturas neurais envolvidas em um ataque de pânico (DEAKIN; GUIMARÃES; GRAEFF, 1994), uma vez que em experimentos induzindo ataques de pânico por CO2 ou lactato, não houve aumento do cortisol. Reforçando estes achados, a estimulação elétrica da MCPD de ratos não elevou os níveis plasmáticos de corticotropina (ACTH) ou prolactina (SCHENBERG et al., 2008). Logo, este perfil de respostas hormonais sugerem que o ataque de pânico e o SFP deflagram a “resposta de emergência” proposta por CANNON (1914), ativando a divisão simpática do sistema nervoso neurovegetativo, sem ativar o eixo HHA (GRAEFF et al., 2005).

1.8 **Receptor serotoninérgico 5-HT1B/1D**

A variedade de funções fisiológicas e comportamentais às quais o sistema serotonérgico está associado deve-se, em parte, à sua ampla distribuição no sistema nervoso central (SNC) e à diversidade dos seus receptores. Mais de 14 subtipos de receptores 5-HT foram determinados por técnicas farmacológicas e moleculares, e classificados de acordo com seus padrões de distribuição, mecanismos de interação e perfil farmacológico (BOESS; MARTIN, 1994; HOYER et al., 1994).

Dentre os inúmeros receptores serotonérgicos, tem sido demonstrado que o receptor 5-HT1B está envolvido em diversas funções fisiológicas, comportamentais, e em transtornos neurológicos e psiquiátricos incluindo: atividade locomotora, abuso de drogas, migrânea,

ansiedade, depressão e agressividade (BLIER et al., 1988; BOULENGUEZ et al., 1995; FERNANDEZ-GUASTI et al., 1992; GRIEBEL et al., 1990; KENNETT et al., 1987; MILLAN et al., 1997; RAMBOZ et al., 1996; SAUDOU et al., 1994).

O receptor 5-HT1B em roedores é homólogo ao receptor 5-HT1Dβ na espécie humana (ADHAM et al., 1992; BOESS; MARTIN, 1994; HARTIG et al., 1996; HOYER; MARTIN, 1997). Os receptores 5-HT1B estão, predominantemente, localizados no nível pré-sináptico (BOSCHERT et al., 1994; BOULENGUEZ et al., 1996; RIAD et al., 2000; SARI et al., 1997, 1999). Inúmeros estudos farmacológicos têm sugerido que os receptores 5-HT1B são expressos por neurônios serotoninérgicos e não-serotonérgicos agindo, respectivamente, como auto e heteroreceptores e regulando a liberação do neurotransmissor (ENGEL et al., 1986; GOTHERT et al., 1987; MAURA; RAITERI et al., 1986). Estudos de sua função e neuroanatomia têm demonstrado que o subtipo 5-HT1B/1D são os principais auto-receptores terminais (MIDDLEMISS et al., 1988; HOYER; MIDDLEMIS, 1989; MIDDLEMIS; HUTSON, 1990).

Os auto-receptores 5-HT1B/1D modulam a liberação de 5-HT, e sua ativação leva à diminuição da liberação de 5-HT (SHARP et al., 1989; HOYER; MIDDLEMISS, 1989). A distribuição de receptores 5-HT1B é bastante heterogênea no SNC fato que, por si só, explica seu complexo papel na produção de numerosas mudanças neurofisiológicas.

1.8.1 **Papel do receptor 5-HT1B em modelos animais de ansiedade**

Modelos animais de ansiedade são de suma importância na pesquisa pré-clínica. Nestes modelos deve ser observado se há correlação, isto é, se as respostas farmacológicas de agentes ansiolíticos conhecidos correspondem àquelas obtidas na clínica; se há isomorfismo, ou seja, se o experimento provoca o mesmo tipo de reação (características comportamentais) do quadro clínico; e se há homologia entre o fenômeno observado no experimento e a fisiopatogenia da doença. Um modelo animal pode ser considerado aceitável quando apresentar correlação, pois a semelhança de efeito dose-dependente entre humanos e animais, de uma droga sabidamente ansiolítica é, por si, uma condição consistente para a validação de um modelo (TREIT, 1985).

As variáveis observadas em modelos animais de ansiedade baseiam-se no comportamento exploratório de ambientes novos, e na observação de respostas

comportamentais em situações que podem ou não eliciar estratégias de defesa (RODGERS et al., 1997).

Os modelos animais usados nos estudos, aqui relacionados, para avaliação do receptor 5-HT1B, foram: o labirinto em cruz elevado, o campo aberto (open field), o teste de vocalização por separação, o teste de Vogel,o 'four-plates test', o 'light/dark', e os modelos condicionados que analisam o freezing (congelamento).

O labirinto em cruz elevado (LCE) que foi desenvolvido e validado por HANDLEY e MITHANI (1984) para ratos, e validado para camundongos por LISTER (1987), consiste de um aparelho elevado contendo dois braços abertos e dois braços fechados. As respostas analisadas foram validadas por medidas espaço-temporais. No estudo da ansiedade, drogas que aumentam o número de exploração e o tempo gasto nos braços abertos são ditas ansiolíticas (ESCARABAJAL et al., 2003).

O teste em campo aberto (do inglês 'open field') é realizado em uma câmara vazia, onde a capacidade exploratória do animal é avaliada ou por meio da contagem de vezes que ele cruza linhas que estão dispostas no assoalho da câmara, ou por meio de registros automatizados; uma maior exploração do espaço (cruzamento de linhas) é interpretada como uma diminuição da ansiedade. Outras variáveis que também podem ser registradas é o tempo de permanência no centro do campo, e a quantidade de bolo fecal produzido (CHUNHA; MANSUR, 1978; BRITTON; BRITTON, 1981).

A emissão de vocalização por ocasião da separação de suas mães parece ser uma característica comum entre filhotes de mamíferos. Estas emissões tem se mostrado sensíveis a uma variedade de drogas benzodiazepínicas, bem como àquelas que modulam a função serotoninérgica. No Teste de Vocalização por Separação, variáveis como vocalizações demoradas e/ou repetidas são características de aumento da ansiedade, sendo que o contrário caracteriza diminuição. Filhotes de cobaias e ratos emitem, naturalmente, altos índices de vocalização quando separados de suas mães. (WINSLOW; INSEL, 1991; OLIVER et al., 1989; PETTIJOHN, 1979).

O teste de Vogel (VOGEL et al., 1971) foi validado como um modelo animal que analisa conflitos do tipo evitamento-aproximação. Na sua realização, inicialmente o animal é privado de água e, após a privação, é liberado para saciar a sede em um bebedouro cujo tomador de metal emiti choque ao ser tocado. Então o animal deve escolher entre o impulso natural para beber água e a esquiva de sofrer um choque. Drogas ansiolíticas aumentam o número de choques aceitos (UMEZU, 1999).

O ‘four-plates test’ (FPT) (ARON et al., 1981) é um aparato composto por uma gaiola cujo assoalho é revestido por quatro placas metálicas retangulares. Após um breve período de habituação, o animal está sujeito a receber um choque elétrico nas patas caso cruze de uma placa para outra. O número de cruzamentos é registrado. Drogas ansiolíticas aumentam o número de cruzamentos (HASCOET et al., 2000).

O ‘light/dark’ (L/D), ou modelo de claro/escuro, é um teste de transição que consiste de um aparato inicialmente proposto por CRAWLEY e GOODWIN (1980), composto de um compartimento claro (material acrílico transparente) justaposto a um compartimento escuro (material acrílico preto). Sendo que há uma pequena abertura interligando os compartimentos. As principais variáveis analisadas são o número de vezes que o animal transita de um compartimento para o outro, e o tempo gasto no compartimento claro. Roedores (ratos e camundongos) tem uma aversão natural a ambientes claros e uma propensão espontânea para explorar ambientes novos, o que gera conflito. Sendo assim, uma maior reentrada e tempo gastos no compartimento claro evidenciam diminuição da ansiedade (CRAWLEY, 1985).

Já, modelos que desferem choque elétrico precedido, por exemplo, por estímulos sonoros ou luminosos, analisam resposta de congelamento no contexto condicionado; um menor período de congelamento demonstra menor ansiedade (PHILLIPS; LEDOUX, 1992).

1.8.1.1 **Estudos com drogas agonistas 5-HT1B**

O CP 94,253, um agonista 5-HT1B, apresentou efeito ansiogênico (caracterizado pelo aumento do tempo gasto nos braços abertos) no comportamento exploratório do LCE (LIN; PARSONS, 2002). Contrariamente, estudo posterior (TATARCZYNSKA et al., 2004) observou efeito ansiolítico do mesmo composto, caracterizado pela diminuição do tempo gasto nos braços abertos. A razão para essa discrepância pode ser a via de administração que é diferente entre esses dois estudos (subcutânea no primeiro e intraperitoneal no segundo) ou, ainda, pode dever-se a diferenças no período circadiano no qual foram realizados os experimentos (fase de escuro no primeiro, fase de claro no segundo).

Ainda no estudo de TATARCZYNSKA (2004), o CP 94,253 também mostrou efeito ansiolítico em dois outros modelos: no Teste de Vogel, no qual houve um o maior número de choques aceitos, e no FPT no qual a liberação do comportamento permitiu maior

exploração dos espaços. Este dados estão considerados no **Quadro 3** que também traz a dose e a via de administração das drogas.

Quadro 3 - Estudos com drogas agonistas 5-HT1B em modelos animais de ansiedade

Referências	Grupo	Droga (dose)	Administração	Modelo experimental	Resposta
Lin et al. (2002)	ratos	CP (3 ou 5 ou 6 mg/Kg)	subcutânea	Labirinto em cruz elevado	ANSIOGÊNICO ↓ (tempo gasto nos braços abertos)
Tatarczynska et al. (2004)	ratos	CP (2,5 mg/Kg)	intraperitoneal	Teste de Vogel	ANSIOLÍTICO ↑ (choques aceitos)
				Labiriton em cruz elevado	ANSIOLÍTICO ↑ (entrada e tempo gastos nos braços abertos)
	camundongos	CP (10 mg/Kg)		Four-plates test	ANSIOLTÍTICO ↑ (tranzições)

(↑) aumento, (↓) diminuição.

1.8.1.2 **Estudos com drogas antagonistas 5-HT1B**

Os resultados dos estudos com drogas antagonistas 5-HT1B estão no **Quadro 4**, onde há, também, informações sobre dosagem e via de administração - todos os experimentos tiveram resposta ansiolítica.

O GR (GR 127935) aumentou o número de choques aceitos no teste de Vogel e o número de transições no FPT, e elevou o número de entradas e de tempo gasto nos braços abertos do LCE (TATARCZYNSKA et al., 2004), estes mesmo resultados foram encontrados para o SB (SB 216641). Em outro estudo, num desafio farmacológico com citalopram, analisando o tempo de freezing em ratos, após um paradigma de condicionamento por choque, o GR não modificou o efeito ansiolítico do citalopram (MURAKI et al., 2008). O GR e o AR diminuíram o número de vocalizações emitidas por cobaias no teste de vocalização por separação (HUDZIK et al., 2003).

O SB diminuiu a duração da vocalização em ratos e em cobaias no teste de vocalização por separação, e diminuiu o número de posturas de sagüis frente à ameaça por humanos (DAWSON et al., 2006).

Quadro 4 – Estudos com drogas antagonistas 5-HT1B em modelos animais de ansiedade

Referências	Grupo	Droga (dose)	Administração	Modelo experimental	Resposta
Muraki et al. (2008)	ratos	Citalopram (3 mg/Kg) GR (4 mg/Kg)	subcutânea	Condicionamento por choque (freezing)	GR não modificou o efeito ansiolítico do citalopram
Dawson et al. (2006)	ratos e cobaias	SB (3 mg/Kg)	intraperitoneal	Teste de vocalização por separação	ANSIOLÍTICO (↓ duração da vocalização)
	sagüis	SB (30 mg/Kg)	oral	Ameaça por humanos	ANSIOLÍTICO (↓ número de posturas)
Tatarczynska et al. (2004)	ratos	SB (2,5 mg/Kg) GR (10 mg/Kg)	intraperitoneal	Teste de Vogel	ANSIOLÍTICO (↑ choques aceitos)
		SB (5 mg/Kg) GR (20 mg/Kg)		Labirito em cruz elevado	ANSIOLÍTICO (↑ entrada e tempo gastos nos braços abertos)
	camundongos	SB (10 mg/Kg) GR (10 mg/Kg)		Four-plates test	ANSIOLTÍTICO (↑ tranzições)
Hudzik et al. (2003)	cobaias	AR (30 mg/Kg) GR (10 mg/Kg)	subcutânea	Teste de vocalização por separação	ANSIOLÍTICO (↓ número de vocalizações)

*uso crônico por 5 dias; (↑) aumento, (↓) diminuição.

1.8.1.3 **Ratos knockout 5-HT1B (1B KO)**

Os resultados de diminuição da ansiedade encontrados em modelos usando drogas antagonista é esperado em ratos 1B KO, já que estes não expressam receptores 5-HT1B. De fato, filhotes de ratos KO homozigotos, com 7-8 dias de vida, separados de suas mães, mostraram-se menos ansiosos do que os ratos do tipo selvagem, no teste de emissão por vocalização (EL KHODOR et al., 2004). Outro estudo conduzido por BRUNNER et al. (1999), também considerou que filhotes KO vocalizaram menos e foram hiperativos em

relação ao tipo selvagem. As mães KO, uma semana após a cria, gastaram mais tempo fora do ninho e tiveram aumento da atividade motora. Ainda, neste estudo, os ratos KO foram avaliados no LCE onde permaneceram mais tempo nos braços abertos. ZHUANG et al. (1999), encontrou que camundongos KO foram menos ansiosos no campo aberto quando comparados com o tipo selvagem. Este autor considera que diferenças contrastantes no fenótipo 1B KO, tais como menor ansiedade e maior agressividade e reatividade, sugerem que este receptor também pode modular a 5-HT em ações de mecanismos de defesa.

BOUWKNECHT et al. (2001), dosou a resposta de corticosterona em ratos KO submetidos à estresse moderado e não encontrou nenhuma oscilação do hormônio; inferindo, pela não resposta de cortisol, que estes ratos foram menos ansiosos.

Todavia, RAMBOZ et al. (1996), não encontrou nenhuma diferença no nível de ansiedade entre camundongos KO e selvagens no modelo L/D. Em MALLERET et al. (1999), ratos KO e selvagens apresentaram comportamento semelhante no LCE.

O **Quadro 5** resume que, apesar de algumas divergências, a maioria dos autores encontraram um efeito ansiolítico em ratos 1B KO, semelhante aquele encontrado com drogas antagonistas.

Quadro 5 - Estudos com ratos Knockout (1B KO) em modelos animais de ansiedade

ANSIOLÍTICO em relação ao tipo selvagem	SEM ALTERAÇÃO em relação ao tipo selvagem
El Khodor et al., 2004 **Bouweknecht et al., 2001** **Brunner et al., 1999** **Zhuang et al., 1999**	**Malleret et al., 1999** **Ramboz et al., 1996**

Em suma, o principal achado a cerca do papel do receptor 5-HT1B nos modelos animais de ansiedade foi que a estimulação do receptor 5-HT1B, ocasionando diminuição na liberação de 5-HT, gerou efeito ansiogênico. Ao contrário, a inibição do receptor 5-HT1B (nos modelos com drogas antagonistas e/ou com animais 1B KO) levou a um aumento na liberação de 5-HT, causando efeito ansiolítico.

1.8.2 **Papel do receptor 5-HT1D na ansiedade humana**

A avaliação do papel do receptor serotoninérgico subtipo 5-HTD, na ansiedade humana, teve impulso com a era dos triptanos. Os triptanos são utilizados na prática clínica para o tratamento de migrânea. Eles agem como agonistas dos receptores 5-HT1D, 1B, 1F (GOADSBY et al., 2002; TFELT-HANSEN et al., 2000). Na terapia antimigrânea, os triptanos ligam-se a estes receptores localizados em vasos sanguíneos intracranianos (cerebrais e durais) e no complexo trigêmeo cervical, sendo que sua ligação aos receptores vasculares intracranianos 5-HT1B causa vasoconstrição. No complexo trigêmeo sua ação inibe a atividade nervosa devido à ligação aos receptores 5-HT1D, onde inibem a transmissão nocioceptiva da dor. Além disso, a estimulação de 5-HT1D bloqueia a liberação de neuropeptídios inflamatórios que promovem a vasodilatação (DODICK; MARTIN, 2004).

Dentre os triptanos, o sumatriptano é de relevante interesse como sonda farmacológica por ter boa tolerabilidade. O sumatriptano é um agonista específico 5-HT1D (DODICK; MARTIN, 2004). Algumas características farmacocinéticas do sumatriptano comprimido são: tempo de concentração plasmática máxima (Tmáx) de 2 a 3 horas, concentração plasmática máxima (Cmáx) de 54 mg/ml, biodisponibilidade oral de 14%, meia vida de eliminação média (t1/2) de 2 horas, via de metabolização através da enzima monoamino oxidase (PERRY; MARKHAM, 1998).

O sumatriptano não possui metabólitos ativos. A presença de metabólitos ativos está relacionada a uma maior incidência de efeitos colaterais no SNC, assim, o sumatriptano apresenta baixa incidência destes efeitos em relação a outros triptanos. Dentre os efeitos colaterais mais comuns, os de possível ocorrência são: sensação de formigamento, calor, rubor, tontura, sonolência, e náusea (DODICK; MARTIN, 2004).

O sumatriptano vem sendo utilizado como sonda farmacológica a fim de elucidar as bases biológicas dos transtornos de ansiedade, sendo que a maioria dos estudos foi realizada com pacientes portadores do Transtorno Obsessivo compulsivo (TOC). Conforme representado no **Quadro 6**, nos pacientes com TOC, alguns estudos mostram o surgimento de ansiedade após administração de dose única de 100 mg de sumatriptano por via oral (STEIN et al., 1999); sendo que, enquanto em alguns foi observada exacerbação dos sintomas obsessivos compulsivos (OC) (ZOHAR 1996; STERN et al., 1998b; GROSS-ISSEROFF et al., 2004), em outro não houve alteração (HO PIAN et al., 1998). Quanto ao

uso crônico, a administração de 100 mg de sumatriptano por 5 dias provocou ansiedade e exacerbou os sintomas da doença (KORAN et al., 2001); todavia, há relato de melhora clínica, após 4 semanas de tratamento com dose diária de 100 mg de sumatriptano, de 3 pacientes com TOC resistentes a abordagem prévia (STERN et al., 1998a).

Apenas um estudo, avaliou, até o momento, os efeitos do sumatriptano em pacientes com TP. A administração de 100mg de sumatriptano, por via oral e de forma duplo-cega, randomizada, placebo controlada em 15 pacientes com TP provocou aumento de ansiedade subjetiva, além de aumento da freqüência cardíaca (AMITAL et al., 2005).

Quadro 6 - Efeito do sumatriptano (100mg, via oral) na manifestação clínica de pacientes com Transtornos de Ansiedade

USO AGUDO				
TRANSTORNO	**SINTOMAS**	**ANSIEDADE**	**DEPRESSÃO**	**REFERÊNCIAS**
TOC	↑	—	—	**Zohar et al. (1996)**
TOC	↑	—	—	**Stern et al.(1998b)**
TOC	0	0	—	**Ho Pian et al.(1998)**
TOC	↓↑*	↑	—	**Stein et al. (1999)**
TOC	↑	0	0	**Gross-Iseroff et al. (2004)**
TP	↑	↑	—	**Amital et al. (2005)**
USO CRÔNICO				
TOC	↓	—	↓	**Stern et al. (1998a)**
TOC	↑	↑	—	**Koran et al. (2001)**

Sem alteração (0), não avaliou (—), exacerbação (↑),diminuição (↓); um grupo de pacientes apresentou exacerbação dos sintomas OC (obsessivo compulsivos), enquanto outro grupo apresentou redução dos sintomas OC(↓↑).

Em relação à resposta hormonal ao sumatriptano, conforme apresentado no **Quadro 7**, os estudos desenvolvidos em voluntários saudáveis apontaram para aumento do hormônio de crescimento (GH) plasmático (BOELES et al., 1997; PINESSI et al., 2003), diminuição

na secreção de prolactina (HERDMAN et al., 1994; WING et al., 1996; WHALE; COWEN, 1998; PINESSI et al., 2003; GROSS-ISSEROFF et al., 2004), de ACTH (PINESSI et al., 2003) e de cortisol (ENTWISLE et al., 1995; GROSS-ISSEROFF et al., 2004).

Quadro 7 - Efeito do uso agudo do sumatriptano nas respostas hormonais em voluntários saudáveis

REFERÊNCIAS	GÊNERO	DOSE/VIA	CORTISOL	PROLACTINA	ACTH	GH
Entwisle et al. (1995)	♂	**50 ou 100 ou 200 mg/VO**	↓**	—	↓**	—
Wing et al. (1996)	♂	**6 mg/SC**	—	↓	—	—
Boeles et al. (1997)	♀*	**6 mg/SC**	—	**sem alteração**	—	↑
Whale et al. (1998)	♀*	**6 mg/SC**	—	↓***	—	—
Pinessi et al. (2003)	♀♂	**6 mg/SC**	↓	↓	↓	↑
Gross-Iseroff et al. (2004)	♀♂	**100 mg/VO**	↓	↓	—	—

Via oral (VO), Subcutânea (SC); Não avaliou (─), exacerbação (↑), diminuição (↓); **gênero** masculino (♂), gênero feminino (♀). *****desafio realizado no início da fase folicular do ciclo menstrual, ******efeito dose dependente (200 mg), *******desafio realizado ao meio-dia.

1.9 **Justificativa**

O uso de modelos experimentais de ansiedade em voluntários saudáveis representaria um passo intermediário entre a pesquisa básica, envolvendo essencialmente estudos com animais, e as condições clínicas. Neste sentido, o SFP tem sido largamente utilizado para o teste de hipótese a respeito do papel da 5-HT na ansiedade normal e patológica. Diferentes drogas, com perfis farmacodinâmicos e farmacocinéticos distintos, vêem sendo sucessivamente testadas neste modelo, mas até o momento, nenhum estudo utilizou drogas que permitissem avaliar o papel de receptores do tipo 5-HT1D na ansiedade.

O envolvimento dos receptores 5-HT1D na fisiopatogenia do TOC parece bem estabelecido, mas existem poucos estudos envolvendo outros transtornos de ansiedade e, que seja do nosso conhecimento, apenas um estudo avaliou a resposta de pacientes com TP, submetidos a um desafio farmacológico com agonistas 5-HT1D.

O sumatriptano surge como um bom candidato como sonda farmacológica, tendo em vista sua ampla utilização na prática clínica, tem se mostrado uma droga segura e com baixa ocorrência de efeitos colaterais. A avaliação dos efeitos do sumatriptano administrado agudamente a voluntários saudáveis submetidos ao SFP pode trazer contribuições significativas para o aprofundamento do conhecimento a respeito do papel de receptores serotoninérgicos específicos no processamento do medo incondicionado.

OBJETIVOS E HIPÓTESES

2 OBJETIVOS E HIPÓTESES

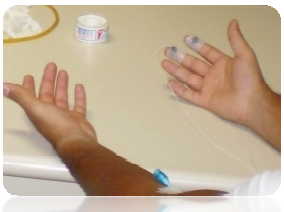
O objetivo do presente estudo foi verificar o efeito agudo do sumatriptano, um agonista de receptores serotonérgicos do tipo 5-HT1D, administrado por via oral a voluntários saudáveis do sexo masculino submetidos a um modelo de ansiedade experimental humana, o teste da simulação de falar em público.

Especificamente, pretendeu-se:

Verificar a modulação, pelo sumatriptano, de mudanças no estado subjetivo provocadas pelo teste da simulação em falar em público

Verificar a modulação, pelo sumatriptano, de mudanças fisiológicas (frequência cardíaca, níveis pressóricos, condutância da pele) e hormonais (cortisol e prolactina) provocadas pelo teste da simulação em falar em público

A hipótese testada neste estudo foi a de que, devido à ativação dos receptores 5-HT1D pré-sinápticos e conseqüente diminuição na liberação de 5-HT, a dose única do sumatriptano levaria a um aumento do medo provocado pelo teste, avaliado por medidas subjetivas e fisiológicas de ansiedade. Também, tendo-se em vista resultados prévios de que o SFP não interfere nos níveis de cortisol e prolactina, mas que o sumatriptano provoca redução em ambos, espera-se uma diminuição dos níveis hormonais, independente do SFP.



nagem (ANEXO J)

MATERIAL E MÉTODOS

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Local de realização do estudo

O estudo foi realizado no Laboratório de Psicofarmacologia do Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRPUSP), após aprovação pelo comitê de ética do Hospital das Clínicas da FMRPUSP (ANEXO A).

3.2 Composição da amostra

A divulgação do presente estudo, para captação de voluntários, foi realizada, inicialmentee, por meio da fixação de cartazes (APÊNDICE A) nas dependências do Campus. As pessoas intressadas em tomar parte do estudo eram orientadas a fazer contato por e-mail.

Após o primeiro contato, todos os interessados foram submetidos a um screening, por e-mail, que abordava os critérios de inclusão e de exclusão (descritos abaixo), além de informações detalhadas sobre o procedimento (ANEXO B) - salvo aquelas informações relacionadas à simulação de falar em público.

Os voluntários que participaram deste projeto foram ressarcidos com R$50,00 reais de despesas decorrentes da participação no experimento, como alimentação e locomoção, custeados pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), processo n° 2007/03685-3.

3.2.1 Critérios de inclusão

Os voluntários foram selecionados com base nos seguintes critérios: idade entre 18 e 45 anos, ensino fundamental completo, ausência de problemas clínicos ou psiquiátricos e a não participação em experimento de pesquisa com uso de drogas há pelo menos 15 dias do teste. Os voluntários também realizaram eletrocardiograma (ECG), já que a principal contra-indicação do sumatriptano é a doença cardíaca.

3.2.2 **Critérios de exclusão**

Na triagem inicial, foram excluídos voluntários tabagistas de mais de 10 cigarros ao dia e/ou com ingestão de cafeína superior a 6 xícaras de café por dia e/ou com ingestão de álcool superior a mais do que 20 unidades por semana (uma lata de 330 ml de cerveja = 1 unidade, 1 copo de vinho = 1 unidade). Também foram excluídos dependentes de substâncias psicoativas como maconha e cocaína, e sob uso de medicação, ou com índice de massa corporal (IMC) menor que 18,5 ou maior que 25.

3.2.3 **Avaliação diagnóstica**

Para a exclusão de qualquer diagnóstico psiquiátrico foi aplicada a MINI (*Mini International Neuropsychiatric Interview*), desenvolvida por SHEEHAN et al. (1998) e traduzida para o português por AMORIM (2000). A MINI é uma entrevista diagnóstica compatível com os critérios do DSM-III-R/IV, cuja aplicação leva de 15 a 30 minutos, sendo utilizado em cuidados primários e em ensaios clínicos (AMORIM, 2000). A MINI foi aplicada pelo presquisador responsável por este estudo, após o devido treinamento na aplicação do instrumento.

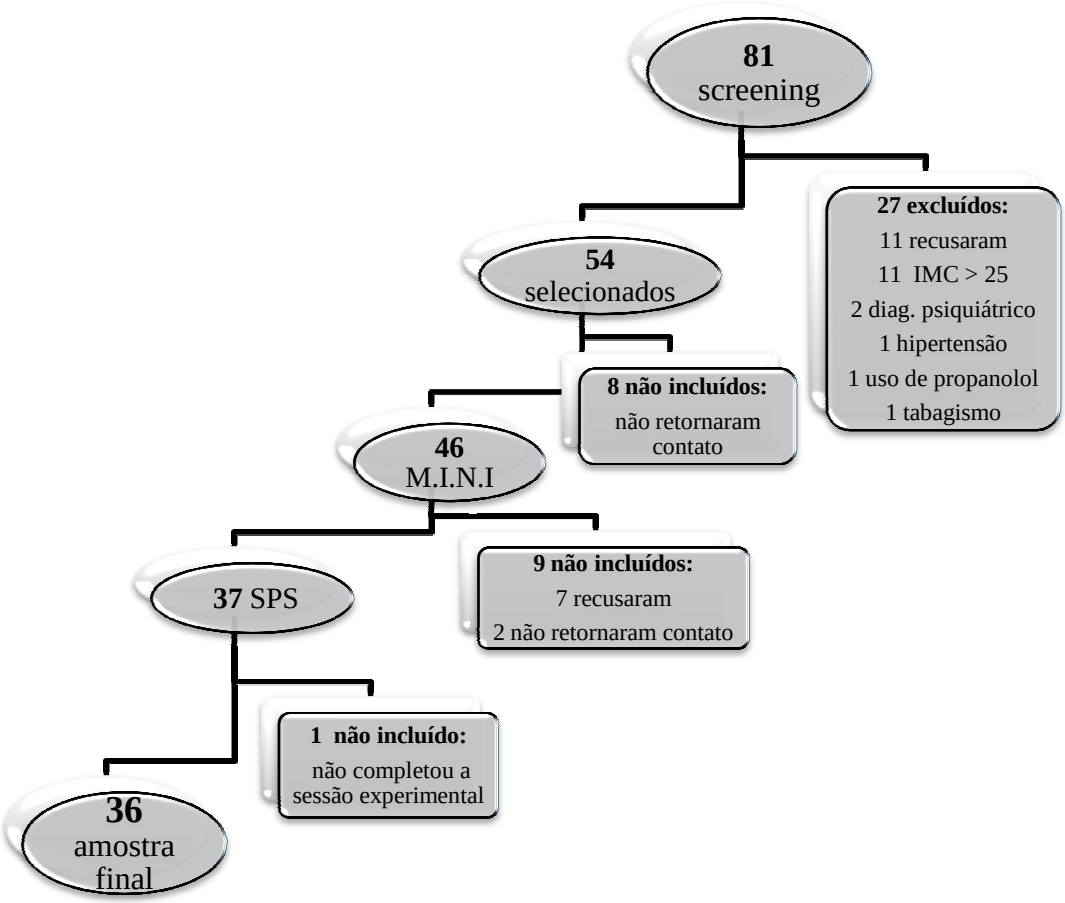
3.2.4 **Fluxograma da composição da amostra**

A **Figura 1** ilustra, em fluxograma, as etapas para recrutamento de voluntários desde a triagem até a composição final da amostra. Após a divulgação do presente projeto junto à comunidade acadêmica local, 81 indivíduos manifestaram, através de e-mail, interesse em obter informações sobre o projeto. Destes, 11 não retornaram o contato após receberem esclarecimentos sobre as características da sessão experimental; outros 11 foram excluídos devido a sobrepeso ou obesidade, 2 devido à história de transtorno psiquiátrico, 1 por uso de medicação, 1 por tabagismo e 1 por hipertensão. Dos 54 selecionados para a realização da entrevista diagnóstica, 6 não retornaram contato e 2 não compareceram na data combinada.
A ausência de diagnóstico psiquiátrico, por meio da MINI, foi confirmada nos 46 voluntários entrevistados, mas 2 mudaram de residência e 7 não retornaram contato. Sendo

assim, 37 voluntários participaram da sessão experimental, mas 1 não concluiu a sessão devido à perda de punção venosa.

A amostra final foi composta por 36 voluntários saudáveis do sexo masculino, com idade variando de 19 a 32 anos (média = 25,60; DP = 3,40) e com pelo menos 8 anos de escolaridade.

Figura 1 - Fluxograma do recrutamento de voluntários



	Placebo	50mg	100mg
VAMS	**11***	**12**	**10****
ESS	**12**	**12**	**11*****
Cortisol/Prolactina	**12**	**12**	**12**
Condutância da pele	**12**	**12**	**12**
Parâmetros cardíacos	**12**	**12**	**12**

úmero de voluntários em
ıchimento da VAMS,

3.2.5 **Caracterização da amostra**

A presença de sintomas depressivos e ansiosos foram, respectivamante, avaliados através do Inventário de Depressão de Beck (*Beck Depression Inventory* – BDI, BECK et al., 1961), e do Inventário de Ansiedade de Beck (*Beck Anxiety Inventory*, BAI – BECK et al.,1988).

O BDI (ANEXO C), traduzido e adaptado para o português (GORENSTEIN; ANDRADE, 1996), consiste de 21 itens para avaliar a intensidade da depressão em pacientes clínicos ou indivíduos saudáveis. Cada item possui quatro afirmações, dispostas em gravidade crescente sobre um sintoma de depressão. O voluntário é orientado a ler atentamente cada afirmação e escolher uma alternativa que seja a mais próxima de como ele se sentiu na última semana, incluindo o dia da aplicação do inventário. Os escores são cotados somando de zero a três pontos para cada alternativa assinalada, sendo zero a menos grave e três a mais grave. Os resultados obtidos são classificados em (0 a 9) indica que o indivíduo não está deprimido; (10 a 18) indicam depressão leve a moderada; (19 a 29) indicam depressão moderada a severa; e (30 a 63) indicam depressão severa. Logo, valores maiores indicam maior severidade dos sintomas depressivos (BECK et al., 1987).

O BAI (ANEXO D) foi traduzido e adaptado para o protuguês por CUNHA (2001). Trata-se de um instrumento auto-administrado composto também por 21 itens que avaliam sintomas de ansiedade, pontuados numa escala variando de 0 a 3. Cada item revela a percepção subjetiva ou somática relacionada com sintomas de ansiedade. O voluntário é orientado a ler atentamente cada afirmação e escolher uma alternativa que seja a mais próxima de como ele se sentiu na última semana, incluindo o dia da aplicação do inventário. O BAI pode ter um resultado máximo de 63 e as categorias são: (0 a 7) grau mínimo de ansiedade; (8 a 15) ansiedade leve; (16 a 25) ansiedade moderada; e (26 a 63) ansiedade severa.

Os sujeitos também foram avaliados quanto à predisposição para responder com ansiedade e/ou à tendência para perceber uma variedade de situações como ameaçadoras através do Inventário de Ansiedade Traço-Estado, formulário traço (IDATE-T). Trata-se de uma escala auto-administrável, criada por SPIELBERGER et al. (1970) e traduzida e validada para o português por BIAGGIO et al.(1976), composta por 20 itens, com 4 níveis de resposta possíveis (quase nunca, às vezes, freqüentemente e quase sempre). Menos de 33 pontos indica ansiedade leve; de 33 a 49 pontos, ansiedade média; e acima de 49 pontos,

ansiedade alta. Embora não tenha finalidade diagnóstica, o IDATE-T permite classificar com confiabilidade a sintomatologia ansiosa tipo traço e não tipo estado, ou seja, avalia aspectos que não tendem a modificar-se com o momento, mas sim características estáveis e particulares (ANEXO E).

3.3 **Coleta de dados**

Na realização da sessão experimental foram tomadas as medidas subjetivas e fisiológicas de ansiedade, descritas a seguir.

3.3.1 **Medidas subjetivas de ansiedade**

Para a avaliação subjetiva da ansiedade durante a sessão experimental foram utilizados dois instrumentos auto-aplicáveis: a Escala Analógica Visual do Humor (VAMS) e a Escala de Sintomas Somáticos (ESS).

A VAMS (ANEXO F), criada por NORRIS (1971) foi traduzida e adaptada para o Português por ZUARDI e KARNIOL (1981); ela é constituída por 16 itens compostos por dois adjetivos antônimos separados entre si por uma linha de 100 mm. O indivíduo deve marcar com um traço vertical o ponto que melhor descreve como ele está se sentindo naquele momento em comparação com o seu estado habitual, que corresponde ao ponto central da linha. A escala é dividida em 4 fatores determinados por análise fatorial (ZUARDIet al., 1993): fator ansiedade; fator sedação mental; fator sedação física e fator outros sentimentos e atitudes, conforme sugerido anteriormente adotamos a seguinte denominação para esses fatores, respectivamente: ansiedade, sedação, prejuízo cognitivo e desconforto (PARENTE et al., 2005; GARCIA-LEAL, 2003).

A ESS (ANEXO G) é constituída por 21 itens que exploram queixas físicas relacionadas à ansiedade, cada item possui 6 níveis de respostas possíveis (nada, muito pouco, pouco, moderadamente, muito, extremamente). A ESS tem sido utilizada em estudos com psicofármacos neste modelo experimental (ZUARDIet al., 1993; HETEM et al., 1996).

3.3.2 **Medidas fisiológicas de ansiedade**

3.3.2.1 **Condutância da pele**

A condutância da pele foi medida por meio de módulo de condutância de pele com *back off* automático de voltagem constante (0,6V) e controlado por computador (Contact Precision Instruments). A fixação dos eletrodos Beckman, nos dedos anular e médio, foi feita com uma fita adesiva (1 cm de diâmetro) e o espaço entre eles e a pele foi preenchido por gel condutor (KY jelly). Este teste mediu as flutuações espontâneas (SF), e o nível basal de condutância da pele (SCL).

3.3.2.2 **Pressão arterial e frequência cardíaca**

A pressão arterial (PA) foi aferida por meio de um esfignomanômetro Becton-Dickinson e a freqüência cardíaca (FC) através de ausculta cardíaca.

3.3.2.3 **Dosagem hormonal plasmática**

Os indivíduos foram orientados a não fumar, não ingerir alimentos, álcool ou café uma hora antes da coleta de sangue.

Imediatamente após a coleta, as amostras foram mantidas resfriadas em caixa térmica e logo em seguida centrifugadas a 3000 rpm durante 10 minutos, e o sobrenadante foi armazenado a -80^{o}C para a dosagem de cortisol e prolactina. As dosagens de cortisol foram realizadas no Laboratório de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da FMRPUSP, utilizando o método de radioimunoensaio e imunofluorométrico. As dosagens de Prolactina foram realizadas no Laboratório de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital das Clínicas, por meio de ensaio imunométrico em fase sólida quimioluminescente de duas voltas. Devido à flutuação circadiana do cortisol e da prolactina o horário da sessão foi fixado às 14h, conforme padronizado em estudo anterior de nosso laboratório (GARCIA-LEAL et al., 2010).

3.4 **Sessão experimental**

Todas as sessões experimentais tiveram início no mesmo horário (14 horas). Ao chegar no laboratório, o participante foi apresentado ao termo de consentimento livre e esclarecido relacionado à primeira parte do estudo (ANEXO H). Neste momento, foram fornecidas informações sobre a realização de medidas subjetivas (ESS; VAMS) e fisiológicas (PA, FC, condutância da pele e dosagem plasmática de hormônios) de ansiedade, sobre a canulação e sobre a droga a ser ingerida, conforme detalhado na primeira parte do termo de consentimento. Após assinado o consentimento, uma veia foi puncionada (por meio de abocath) e amostras de sangue para dosagem de níveis plasmáticos de cortisol e prolactina foram coletadas. O acesso venoso foi mantido durante todo o procedimento com solução salina. Após repouso de 30 minutos, foram realizadas as **medidas basais (B)**, na qual foram tomadas as medidas subjetivas e fisiológicas iniciais de ansiedade. Para as medidas de condutância da pele, foi solicitado que o sujeito tirasse, caso usasse, anéis e relógio e lavasse as mãos. A seguir, foi orientado para se sentar o mais confortável possível, e os eletrodos para medir a condutância da pele foram conectados ao terço médio dos dedos indicador e médio da mão esquerda. Foi-lhe solicitado que tentasse relaxar, que permanecesse sentado, e que evitasse mover a mão esquerda até a retirada dos eletrodos.

Em seguida, o voluntário recebeu uma cápsula contendo 50mg ou 100mg de sumatriptano ou placebo. As cápsulas foram preparadas por um pesquisador não envolvido nos procedimento, e, nem experimentador, nem voluntário tiveram qualquer informação a respeito do conteúdo da cápsula que estava sendo ministrada.

Após 2 horas da ingestão da cápsula, foram tomadas as medidas subjetivas e fisiológicas de ansiedade **pré-teste (Pt)**. Em seguida, foram apresentados os esclarecimentos sobre a segunda parte do estudo e a segunda parte do termo de consentimento (ANEXO I). Foi explicado ao sujeito que ele teria 2 minutos para preparar um discurso, com duração de 4 minutos, sobre o transporte de nossa região; que seria gravado em vídeo e posteriormente analisado por psicólogo.

Havendo concordância por parte do voluntário em continuar participando do estudo, foram tomadas as medidas de **ansiedade preparatória (Pr)**. Na sequência, o sujeito iniciou sua fala diante da videocâmera (**G1**), ao mesmo tempo em que via sua própria imagem na tela da televisão. O discurso foi interrompido na metade para a realização das avaliações de medida de **desempenho (D)**. Continuando, o discurso foi gravado por mais 2 minutos (**G2**)

e as avaliações **pós-estresse** foram realizadas **imediatamente (0)** e nos intervalos de **15'**, **30'** e **60'** minutos após o término da gravação do discurso.

O **Quadro 8**, ilustra os passos dados durante o procedimento.

Quadro 8 - Passos dados durante a sessão experimental, início às 14 h

Tempo em minutos	Procedimentos
0-15	Instruções sobre a canulação, medidas fisiológicas e psicológicas e ingesta da droga
15–30	Canulação
30–60	Repouso
60–74	(B) Medida Basal (VAMS, ESS, PA, FC, condutância da pele, cortisol e prolactina
74–75	Ingestão da droga
75–195	Repouso
195-210	(PT) Medidas Pré-teste (VAMS, ESS, PA, FC, condutância da pele, cortisol e prolactina)
210–220	Instruções sobre o TSFP
220–222	(Pr) Preparação do discurso (condutância da pele)
222–232	(Pr) Medidas de ansiedade preparatória (VAMS, ESS, PA, FC)
232–234	(G1) Gravação do discurso (condutância da pele)
234–244	(D) Medidas de Desempenho (VAMS, ESS, PA, FC)
244–246	(G2) Continuação do discurso (condutância da pele)
246–251	(0) min pós-teste (cortisol e prolactina)
251–261	Repouso
261–276	15 min pós-teste (VAMS, ESS, PA, FC, condutância, cortisol e prolactina)
276–286	30 min pós-teste (VAMS, ESS, cortisol e prolactina)
286–306	Repouso
306–316	60 min pós-teste (VAMS, ESS, cortisol e prolactina)

Escala Visual Analógica do Humor (VAMS); Escala dos Sintomas Somáticos (ESS); Pressão Arterial (PA); Frequência Cardíaca (FC); Simulação de Falar em Público (SFP).

3.5 **Análise dos dados**

Os dados foram analisados utilizando-se o programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versão 13. Os níveis de cortisol e prolactina plasmáticos, os fatores da VAMS, a soma dos itens da ESS, a pressão arterial sistólica e diastólica, e a freqüência cardíaca foram submetidos à análise multivariada de covariância (MANCOVA) de medidas repetidas, sendo as medidas basais usadas como covariada, e analisados os fatores grupo e fase experimental, com correção de Huynh-Feldt. Interações significativas foram examinadas por teste t–pareado, análise de variância (ANOVA) de uma via e pelo teste de Bonferroni.

Na análise da VAMS foram excluídos 2 voluntários do grupo de 100mg e 1 voluntário do grupo placebo devido ao preenchimento incorreto da escala. Na análise da ESS foi excluído 1 voluntário do grupo de 100mg por preenchimento incorreto da escala.

Os valores dos níveis de condutância da pele foram convertidos nos seus equivalentes logarítmicos naturais (logn) para obtenção de uma distribuição normal, sendo feita a adição de 0,01 a todos os valores. O número de flutuações espontâneas e a conversão logarítmica dos níveis de condutância também foram analisados por MANCOVA de medidas repetidas com os fatores grupo e fase.

Foram considerados significativos valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 **Participantes**

A **Tabela 1** mostra as características dos participantes distribuídos nos três grupos de tratamento. Nenhuma diferença entre os grupos experimentais foi encontrada no que diz respeito à idade [F (2; 30) = 0,62;p = 0,542], IMC [F (2; 33) = 0,33;p = 0,721], escolaridade [F (2; 33) = 0,79;p = 0,462], e queixas de depressão (BDI) [F (2;30) = 0,42; p = 0,661] e de ansiedade (BAI) [F (2; 30) = 1,39;p = 0,264], ou traços de ansiedade (IDATE-T) [F (2; 30) = 0,76;p = 0,478].

Tabela 1 - Características da amostra por grupos

Características	Placebo (n =12)	Sumatriptano 50mg (n =12)	Sumatriptano 100mg (n =12)
Idade	26,2 ± 1,2	24,7 ± 0,6	25,9 ± 1,0
IMC	24,7 ± 0,6	23,8 ± 0,9	24,3 ± 0,7
Escolaridade	14,5 ± 0,6	15,2 ± 0,4	15,5 ± 0,4
IDATE-T	33,3 ± 2,4	30,6 ± 1,3	34,2 ± 2,2
BDI	5,4 ± 0,9	4,9 ± 0,9	4,1 ± 1,0
BAI	4,1 ± 1,6	1,9 ± 0,4	2,1 ± 0,5

[a]Média ± Erro Padrão da Média (EPM); Índice de Massa Corporal (IMC); Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE-T); Inventário de Depressão de Beck (BDI); Inventário de Ansiedade de Beck (BAI).

4.2 **Medidas subjetivas**

4.2.1 **VAMS (Fator Ansiedade)**

O SFP provocou aumento da ansiedade em todos os voluntários [fator fase F (3,31; 96,03) = 4,40; p = 0,005], sendo encontrada uma diferença significativa entre os grupos de tratamento [interação fase x tratamento F (6,60; 96,0) = 2,53; p = 0,022]. Os participantes que receberam 100mg de sumatriptano reportaram mais ansiedade do que aqueles que receberam placebo nas fases de preparação (p = 0,007) e de desempenho (p = 0,007), e do que aqueles que receberam 50mg de sumatriptano na fase de desempenho (p = 0,023). Estes dados estão ilustrados na **Figura 2**.

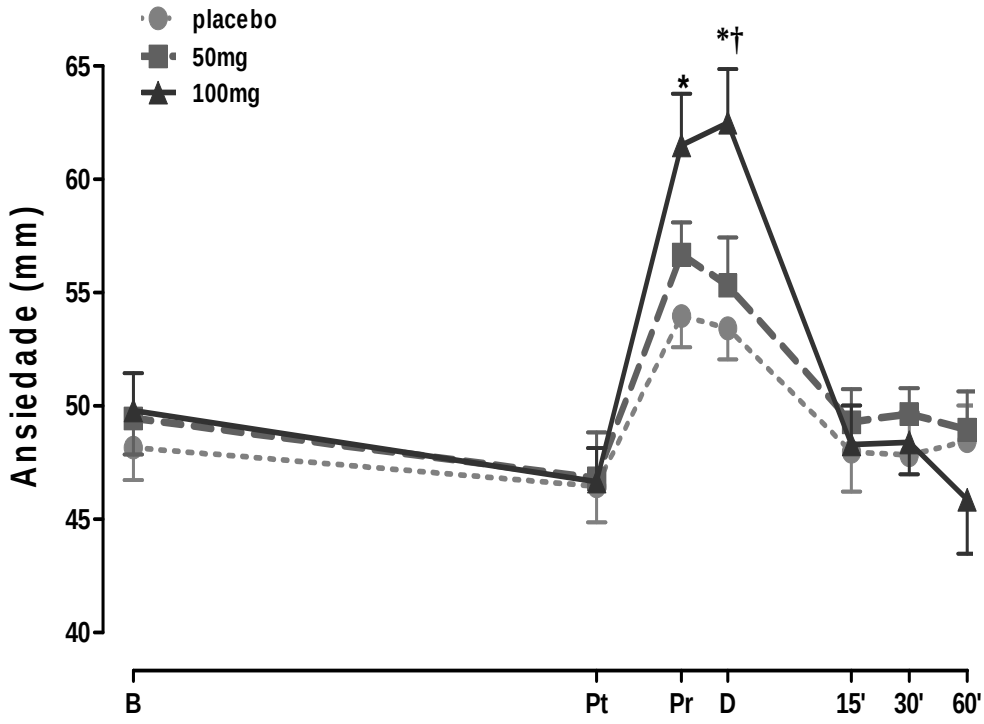


Figura 2 - Média e EPM do fator ansiedade da VAMS medidas nos grupos placebo (N = 11), 50 mg (N = 12) ou 100 mg (N=10) de sumatriptano. Fases da Sessão Experimental: Basal (B); Pré-teste (Pt); Preparação do Discurso (Pr); Desempenho (D); 15', 30', e 60' minutos após o discurso. *****p < 0,05 em relação ao placebo; ***†**p < 0,05 em relação aos grupos placebo e 50mg.

4.2.2 **VAMS (Fator Sedação)**

A **Figura 3** mostra que o SFP diminuiu a sedação (ou aumentou a vigilância) [fator fase F (4,05; 117,43) = 3,07; p = 0,019], com uma diferença significativa entre os grupos de tratamento [interação fase x tratamento F (8,1; 117,43) = 133,07; p < 0,001]. Durante as fases de preparação (p = 0,008) e dedesempenho (p = 0,003), o grupo que recebeu 100mg de sumatriptano esteve mais vigilante do que aqueles que receberam placebo.

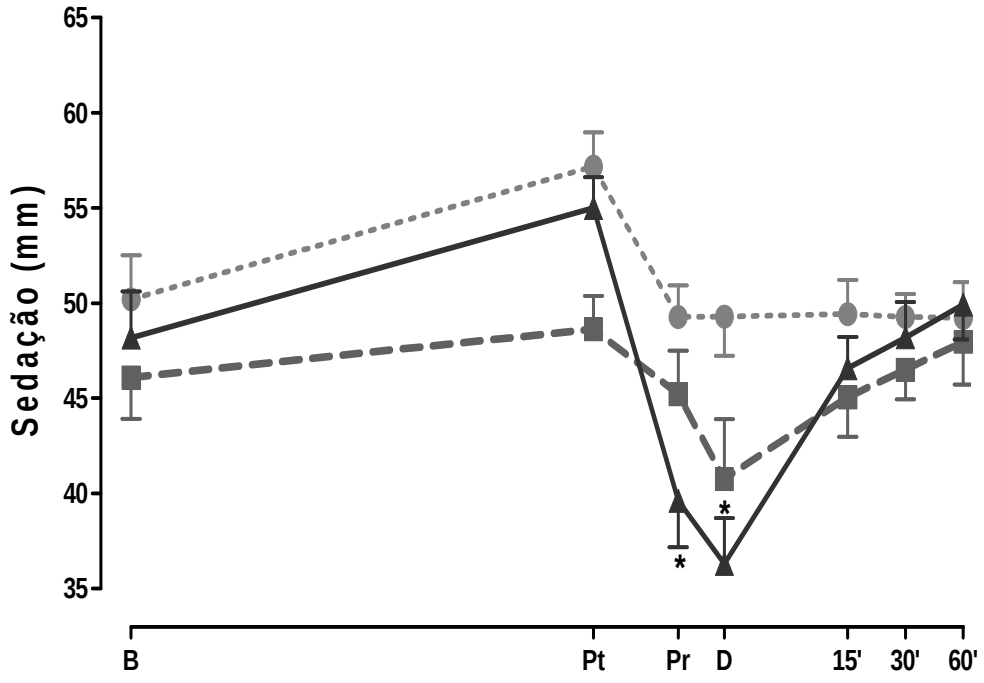


Figura 3 - Média e EPM do fator sedação da VAMS nos grupos placebo (N = 11), 50 mg (N = 12) ou 100 mg (N = 10) de sumatriptano. Fases da Sessão Experimental: Basal (B); Pré-teste (Pt); Preparação do Discurso (Pr); Desempenho (D); 15', 30', e 60' minutos após o discurso. *p < 0,05 em relação ao placebo.

4.2.3 **VAMS (Fator Desconforto)**

Conforme ilustrado na **Figura 4**, o SFP causou desconforto durante os procedimentos [fator fase F (4,66; 135,20) = 12,25; p < 0,001], com uma diferença significativa entre os grupos de tratamento [fator tratamento F(2; 29) = 5,26; p = 0,011], independentemente da fase da sessão experimental [interação fase x tratamento F (9,32; 135,20) = 0,60; p = 0,807]. Análises *post hoc* mostraram que os participantes que receberam 100 mg de sumatriptano manifestaram maior desconforto do que aqueles que receberam 50 mg de sumatriptano (p = 0,020).

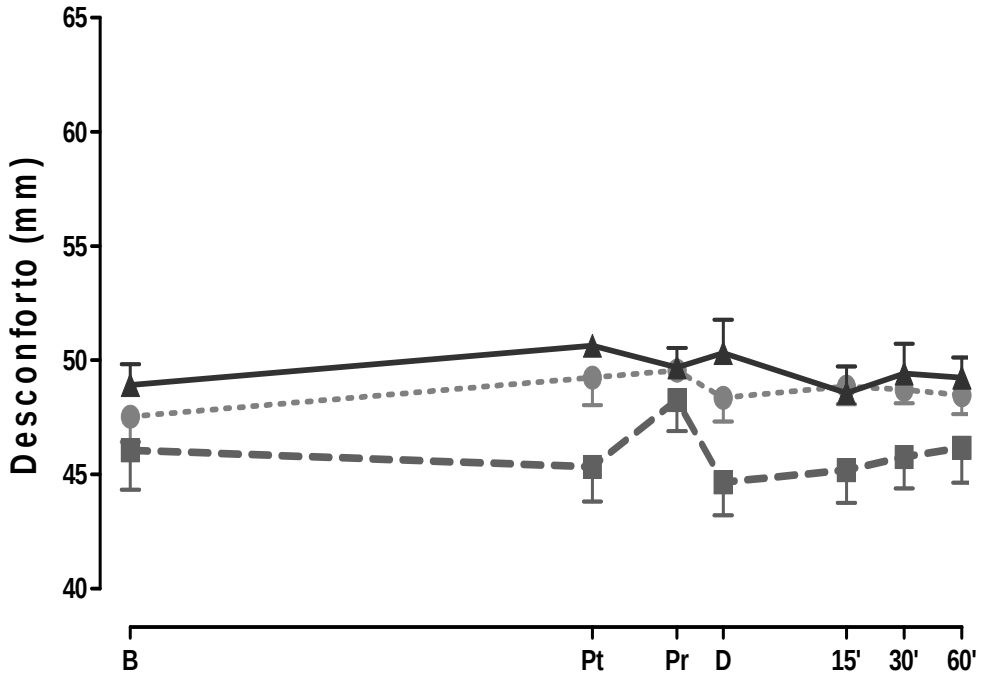


Figura 4 - Média e EPM do fator desconforto da VAMS nos grupos placebo (N = 11), 50 mg (N = 12) ou 100 mg (N = 10) de sumatriptano. Fases da Sessão Experimental: Basal (B); Pré-teste (Pt); Preparação do Discurso (Pr); Desempenho (D); 15', 30', e 60' minutos após o discurso.

4.2.4 **VAMS (Fator Prejuízo Cognitivo)**

No fator prejuízo cognitivo, não houve efeito de tratamento [fator fase F (3,56; 103,23) = 1,94; p = 0,118]; fator tratamento F (2; 29) = 0,924; p = 0,408; interação fase x tratamento F (7,12; 103,23) = 0,73; p = 0,648]. Estes dados estão plotados na **Figura 5**.

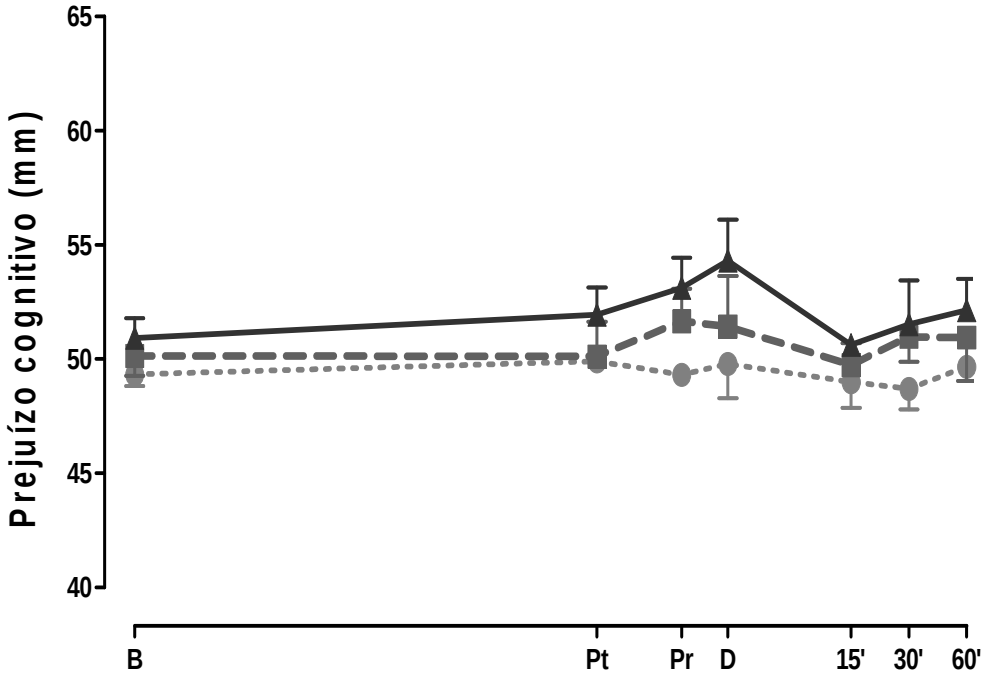


Figura 5 - Média e EPM do fator prejuízo cognitivo da VAMS nos grupos placebo (N = 11), 50 mg (N = 12) ou 100 mg (N = 10) de sumatriptano. Fases da Sessão Experimental: Basal (B); Pré-teste (Pt); Preparação do Discurso (Pr); Desempenho (D); 15', 30', e 60' minutos após o discurso.

4.2.5 **Escore total dos itens da Escala dos Sintomas Somáticos**

Não foi encontrada nenhuma diferença significativa entre os grupos de tratamento no somatório dos itens da Escala dos Sintomas Somáticos [fator fase F (5,00; 145,00) = 2,01; p = 0,081; fator tratamento F (2; 29) = 1,82; p = 0,180; interação fase x tratamento F (10,00; 145,00) = 1,04; p = 0,411]. Estes dados estão esboçados na **Figura 6**.

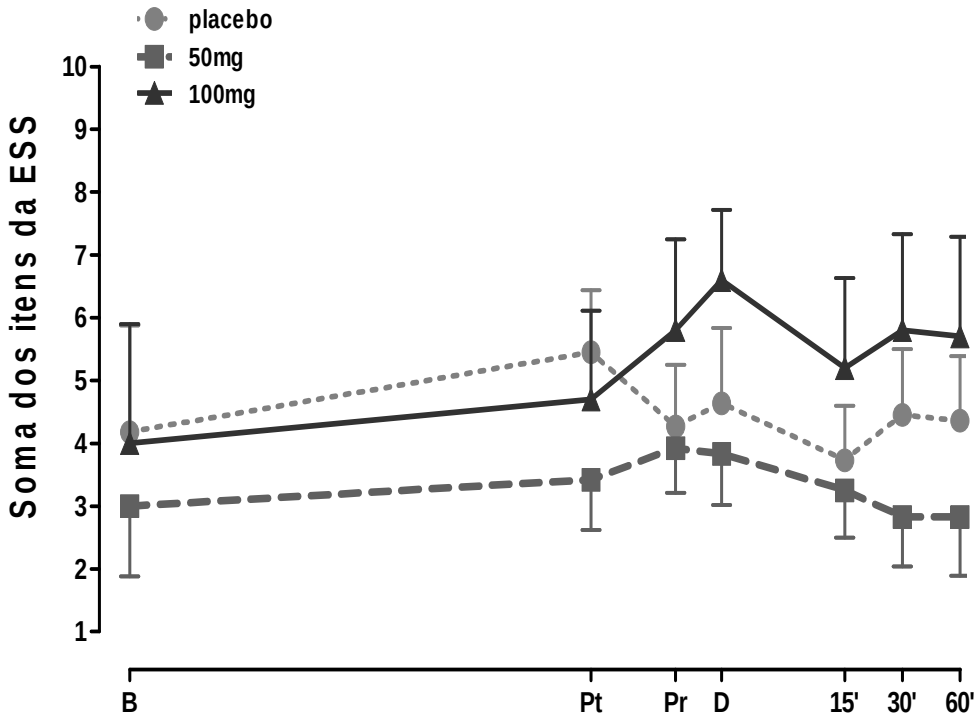


Figura 6 - Média e EPM do total dos escores da ESS nos grupos placebo (N = 12), 50 mg (N = 12) ou 100 mg (N = 11) de sumatriptano. Fases da Sessão Experimental: Basal (B); Pré-teste (Pt); Preparação do Discurso (Pr); Desempenho (D); 15', 30', e 60' minutos após o discurso.

4.3 **Medidas fisiológicas**

4.3.1 **Cortisol plasmático**

A **Figura 7** mostra que houve mudanças nos níveis do cortisol plasmático, no decorrer da sessão experimental [fator fase F (3,03; 97,15) = 3,51; p = 0,018], independentemente do tratamento instituído [fator tratamento F (2; 32) = 2,48; p = 0,100; interação fase x tratamento F (6,07; 97,15) = 1,10; p = 0,366]. Uma análise complementar, incluindo todos os participantes (N = 36), independentemente do tratamento, com comparações entre fases da sessão experimental (teste t-pareado), mostrou que o cortisol diminuiu significativamente da fase basal para a pré-teste (t = 6,3; df = 35; P < 0,001), aumentou da fase de pré-teste até imediatamente após o discurso (t =2,91; df = 35; p = 0,006), e voltou a cair de 15’ para 30’ depois de finalizado o discurso (t = 3,23; df = 35; p = 0,003).

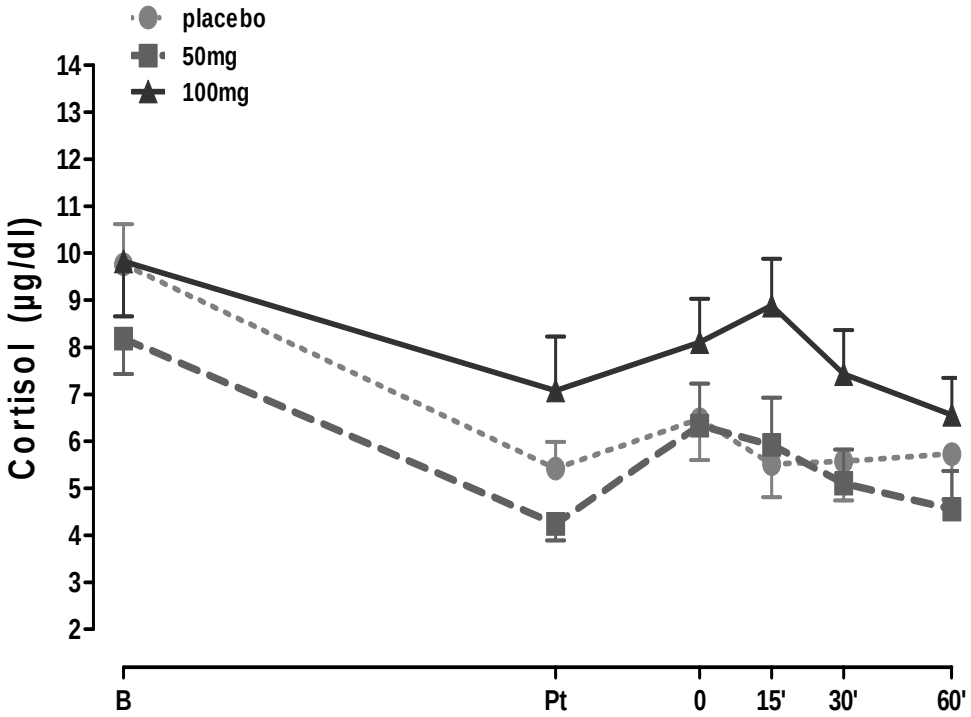


Figura 7 - Média e EPM do cortisol plasmático medido nos grupos placebo, e sumatriptano na dose de 50 mg ou 100 mg (N = 12/grupo). Fases da Sessão Experimental: Basal (B); Pré-teste (Pt); imediatamente após o discurso (0); 15’, 30’, e 60’ minutos após o discurso.

4.3.2 **Prolactina plasmática**

Uma diferença significativa nos níveis plasmáticos de prolactina foi encontrada entre os grupos [fator tratamento F (2; 32) = 7,40; p = 0,039], independentemente das fases da sessão experimental [interação fase x tratamento F (3,64; 58,21) = 2,05; p = 0,105]. Análises *post hoc* mostraram que o grupo de 100 mg de sumatriptano apresentou níveis de prolactina menores do que aquele que recebeu placebo (p = 0,035). Estes dados estão ilustrados na **Figura 8**.

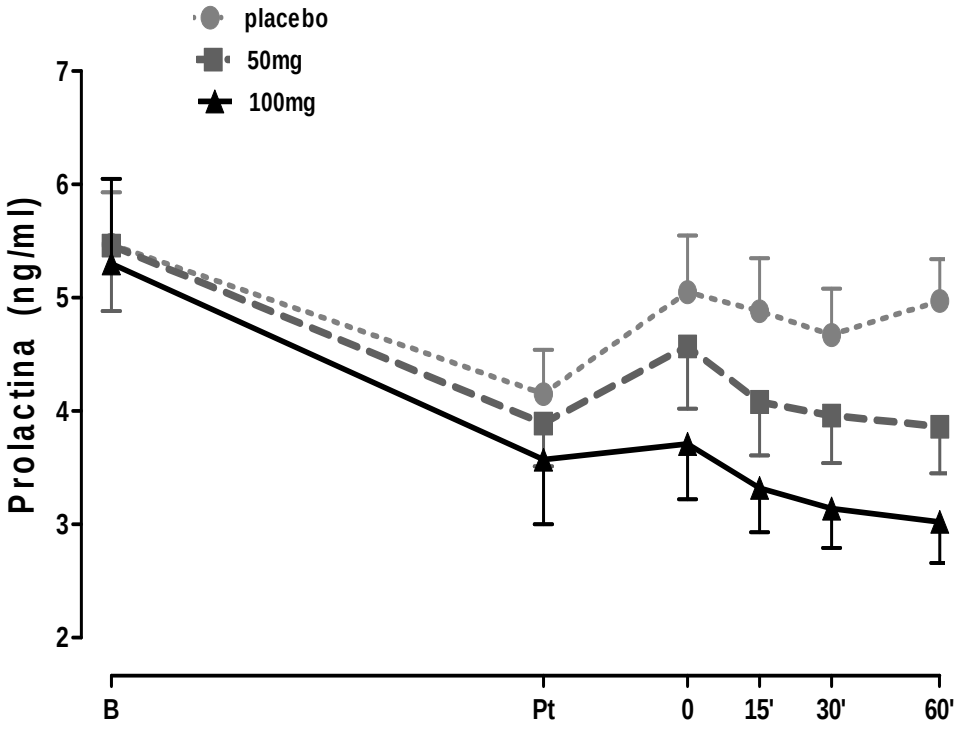


Figura 8 - Média e EPM da prolactina plasmática medida nos grupos placebo, e sumatriptano na dose de 50 mg ou 100 mg (N = 12/grupo). Fases da Sessão Experimental: Basal (B); Pré-teste (Pt); imediatamente após o discurso (0); 15', 30', e 60' minutos após o discurso.

4.3.3 **Número de flutuações espontâneas da condutância da pele**

Conforme ilustrado na **Figura 9**, o SFP provocou aumento do número de flutuações espontâneas da condutância da pele [fator fase F (2,98; 86,49) = 12,76; p < 0,001], independentemente do tratamento instituído [fator tratamento F (2; 29) = 0,51; p = 0,604; interação fase x tratamento F (5,96; 86,49) = 0,24; p = 0,962].

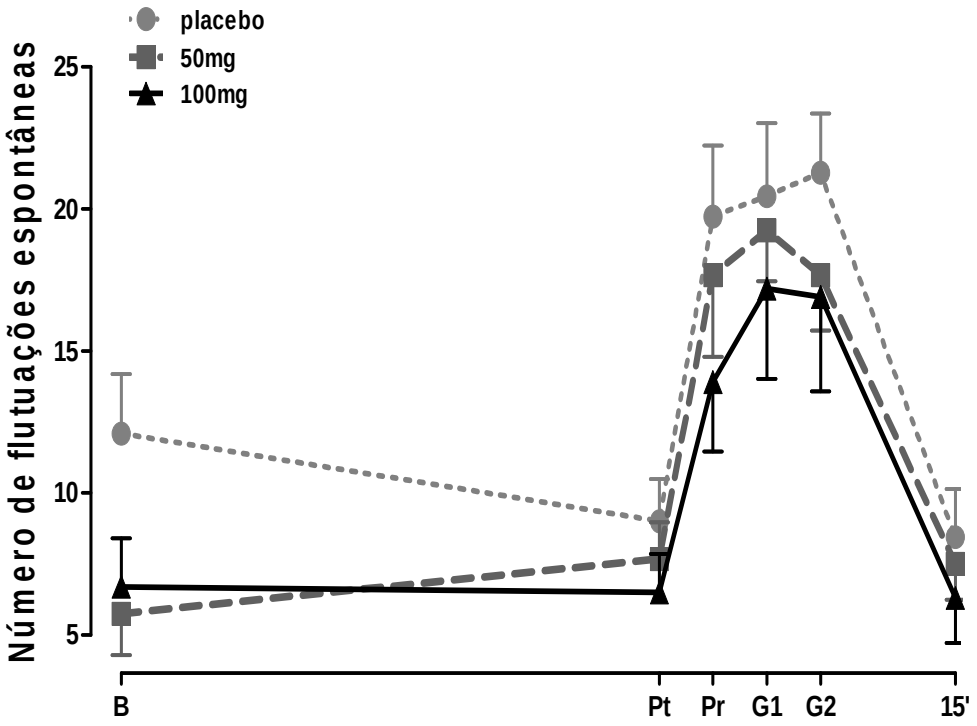


Figura 9 - Média e EPM do número de flutuações espontâneas da condutância da pele medida nos grupos placebo, e sumatriptano na dose de 50 mg ou 100 mg (N = 12/grupo). Fases da Sessão Experimental: Basal (B); Pré-teste (Pt); Preparação do Discurso (Pr); primeira (G1) e segunda (G2) partes do discurso; 15 minutos após o fim do discurso (15').

4.3.4 **Nível de condutância da pele**

Conforme ilustrado na **Figura 10**, o SFP provocou aumento do nível de condutância da pele [fator fase F (2,13; 61,85) = 17,33; p < 0,001], independentemente do tratamento [fator tratamento F (2; 29) = 1,88; p = 0,170; ou da interação fase x tratamento F (4,26; 61,86) = 0,48; p = 0,763].

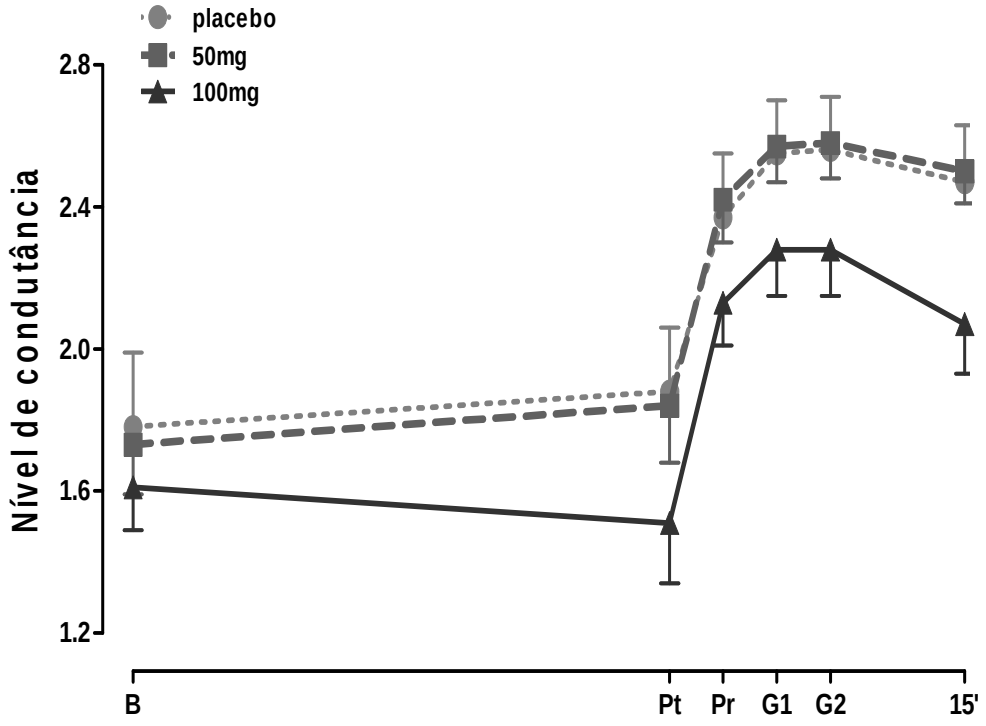


Figura 10 - Média e EPM do nível de condutância da pele medida nos grupos placebo, e sumatriptano na dose de 50 mg ou 100 mg (N = 12/grupo). Fases da Sessão Experimental: Basal (B); Pré-teste (Pt); Preparação do Discurso (Pr); primeira (G1) e segunda (G2) partes do discurso; 15 minutos após o fim do discurso (15').

4.3.5 **Frequência cardíaca**

Não foram observados efeitos significativos nas medidas de freqüência cardíaca [fator fase F (3,00; 87,00) = 0,23; p = 0,877; fator grupo de tratamento F (2; 29) = 0,823; p = 0,450; ou interação fase x tratamento F (6,00; 87,00) = 1,82; p = 0,105]. Esses dados estão repesentados na **figura 11.**

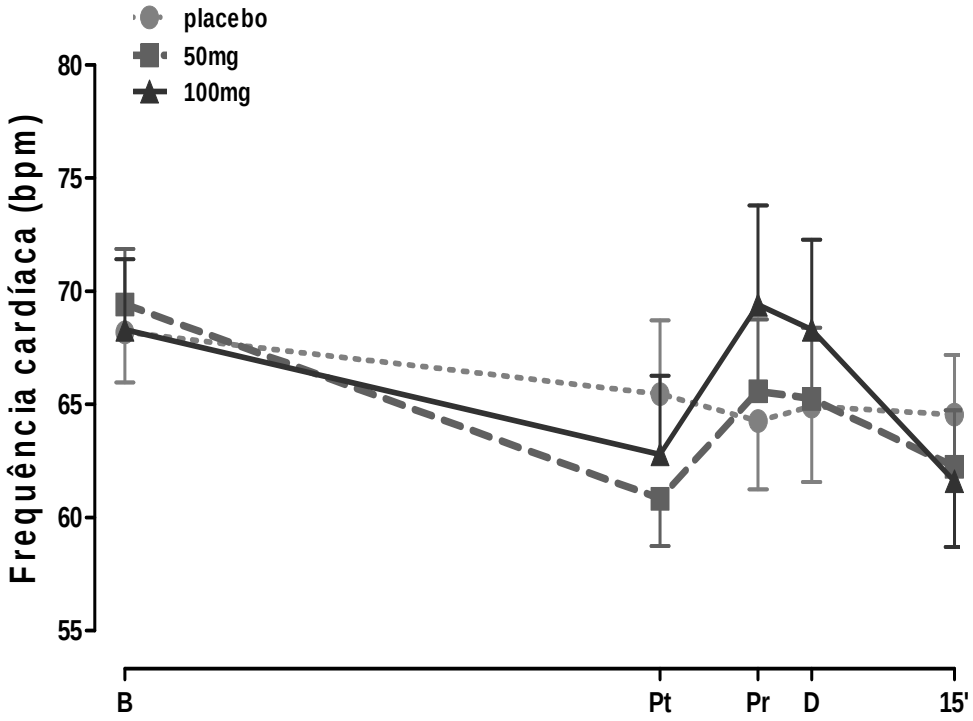


Figura 11 - Média e EPM da freqüência cardíaca medida nos grupos placebo, e sumatriptano na dose de 50 mg ou 100 mg (N = 12/grupo). Fases da Sessão Experimental: Basal (B); Pré-teste (Pt); Preparação do Discurso (Pr); Desempenho (D); 15 minutos após o fim do discurso (15').

4.3.6 **Pressão arterial sistólica**

A análise estatística também não mostrou significância nas medidas de pressão arterial sistólica [fator fase F (2,86; 83,02) = 0,273; p = 0,836; fator grupo de tratamento F (2; 29) = 0,24; p = 0,790; interação fase x tratamento F (5,73; 83,02) = 0,63; p = 0,699]. A **Figura 12** representa esses dados.

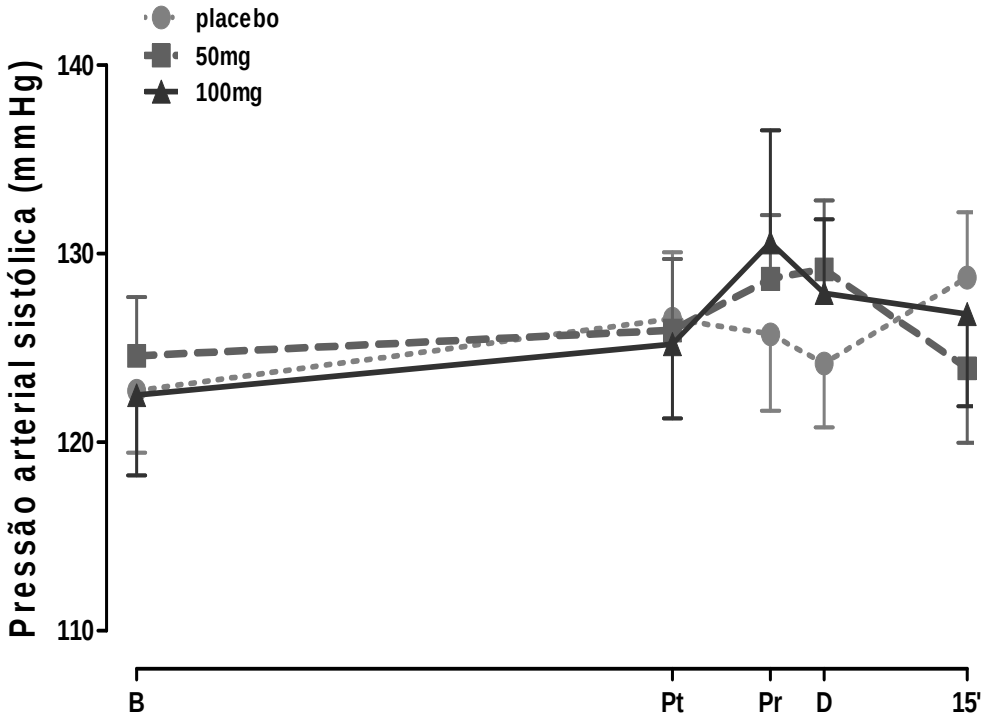


Figura 12 - Média e EPM da pressão arterial sistólica medida nos grupos placebo, e sumatriptano na dose de 50 mg ou 100 mg (N = 12/grupo). Fases da Sessão Experimental: Basal (B); Pré-teste (Pt); Preparação do Discurso (Pr); Desempenho (D); 15 minutos após o fim do discurso (15').

4.3.7 **Pressão arterial diastólica**

O sumatriptano também não teve efeitos sobre as medias de pressão arterial diastólica: efeito de fase [F (1,91; 55,60) = 0,19; p = 0,820]; grupo de tratamento [F (2; 29) = 2,13; p = 0,137]; interação fase x tratamento [F (3,83; 55,60) =0,84; p = 0,502]. Estes dados estão ilustrados na **Figura 13**.

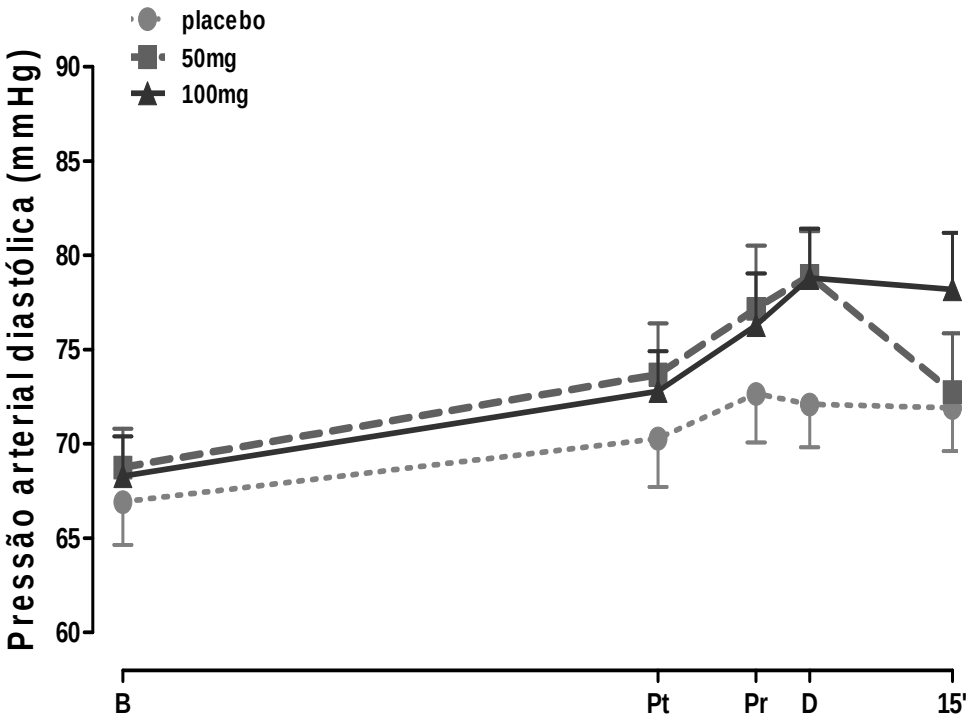


Figura 13 - Média e EPM da pressão arterial diastólica medida nos grupos placebo, e sumatriptano na dose de 50 mg ou 100 mg (N = 12/grupo). Fases da Sessão Experimental: Basal (B); Pré-teste (Pt); Preparação do Discurso (Pr); Desempenho (D); 15 minutos após o fim do discurso (15').

DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

O presente estudo objetivou avaliar, em voluntários saudáveis, o efeito de dose única do sumatriptano, um agonista específico de receptores serotoninérgicos pré-sinápticos do tipo 5-HT1D, no processamento do medo e da ansiedade. Para o teste das hipóteses analisadas foi usado um modelo experimental largamente utilizado para o estudo da modulação farmacológica do medo incondcionado, o SFP e que se supõe recrutar os mesmos substratos neurais envolvidos na fisiopatogenia do TP. O sumatriptano provocou um aumento do medo e da vigilância geradas pelo SFP, mas não interferiu na resposta fisiológica ao teste. Independentemente da fase experimental, o sumatriptano levou a uma redução dos níveis plasmáticos de prolactina, sem interferir nos níveis plasmáticos de cortisol.

O SFP foi capaz de provocar ansiedade, aumentar a vigilância (redução da sedação mental) e de causar desconforto em todos os participantes, independentemente do tratamento, dados estes que são consistentes com achados prévios (OLIVEIRA et al., 2011; GARCIA-LEAL ET AL., 2003; 2010; GUIMARÃES et al., 1987; GRAEFF et al., 1985; MCNAIR et al., 1982).

Neste estudo, não houve exacerbação de queixas relativas a sintomas físicos (itens da ESS), PA (diastólica e sistólica) e FC, conforme estudos anteriores (OLIVEIRA et al., 2011; DEL-BEN et al., 2001; SILVA et al., 2001; GRAEFF et al., 1985), embora haja relatos de aumento dos sintomas físicos (GARCIA-LEAL et al, 2010 e 2003; PARENTE et al., 2005), da PA sistólica (BERGAMASCHI et al., 2011; PARENTE et al., 2005; HETEM, et al., 1996; ZUARDI et al., 1993; GUIMARÃES et al., 1989) e diastólica (BERGAMASHI et al., 2011; GARCIA-LEAL et al., 2010) e FC (PARENTE et al., 2005; GUIMARÃES et al., 1997 e 1989).

Observou-se também, que o SFP aumentou os parâmetros de condutância da pele, de acordo com outros estudos realizados em nosso laboratório (BERGAMASHI et al, 2011; GARCIA-LEAL et al., 2010; PARENTE et al., 2005; GUIMARÃES et al., 1997 e 1989).

Os resultados aqui obtidos confirmam a capacidade deste modelo experimental em provocar respostas subjetivas e fisiológicas de ansiedade.

De acordo com a hipótese inicial, o sumatriptano provocou um aumento mais pronunciado da ansiedade subjetiva e da vigilância durante as fases de preparação e de desempenho do discurso, e de maneira dose-dependente, no caso da ansiedade subjetiva.

Esse achado pode ser explicado pela ação do sumatriptano em autoreceptores 5-HT1B/1D, cuja ligação diminui a liberação de 5-HT (SHARP et al., 1989; HOYER; MIDDLEMISS, 1989) e vai ao encontro da proposição de que a 5-HT, agindo na MCP, atenua as reações de medo inato a ameaças proximais (GRAEFF et al. 1996; DEAKIN; GRAEFF, 1991). Sendo assim, supondo-se que o SFP provoca este mesmo tipo de reação, ativando as estruturas cerebrais envolvidas no processamento do medo incondicionado, é possível inferir que, a diminuição da disponibilidade de 5-HT na MCP levou a um aumento do medo de falar em público.

O efeito do sumatriptano sobre o medo de falar em público se assemelha ao efeito da administração aguda de alguns antidepressivos, como o escitalopram (GARCIA-LEAL et al. 2010) a nefazodona (SILVA et al., 2001) e a clomipramina (GUIMARÃES et al., 1987). Uma hipótese para explicar esses resultados é a de que a 5-HT liberada pela administração aguda de drogas que inibem a recaptação de 5-HT, estimularia os receptores serotoninérgicos autossômicos localizados nos núcleos da rafe levando, assim, à diminuição da liberação de 5-HT (PIÑEYRO; BLIER, 1999). Por outro lado, os efeitos do sumatriptano foram opostos aos observados com a administração de d-fenfluramina, cujo efeito agudo aumenta a disponibilidade de 5-HT na fenda sináptica, e teve uma resposta dose-dependente na redução do medo no SFP (HETEM et al., 1996). Tomados em conjunto, esses dados corroboram a hipótese a respeito do papel da 5-HT no processamento do medo incondicionado.

Na mesma direção, a administração aguda de 100 mg de sumatriptano em pacientes com TP aumentou os sintomas subjetivos de pânico (medido pelo Inventário de Sintomas de Pânico) e exacerbou a ansiedade (medida pela Escala de Ansiedade de Hamilton e pela Escala de Ansiedade do Instituto Nacional de Saúde Mental), além de elevar a freqüência cardíaca (AMITAL et al., 2005). Considerando que as mesmas estruturas neuronais envolvidas na fisiopatogenia do TP também estejam ativas durante o SFP (GRAEFF, 2004), esses achados corroboram a hipótese do envolvimento de uma redução da função 5-HT na fisiopatogenia do TP (DEL-BEN et al., 2001). Este efeito ansiogênico, causado pela administração aguda de sumatriptano, também ocorreu em pacientes com TOC, nos quais se observou não apenas uma exacerbação de sintomas específicos como obsessões e compulsões, mas também da ansiedade subjetiva (GROSS-ISSEROF et al., 2004, STEIN et al., 1999, STERN et al. 1998; ZOHAR et al. 1996).

O achado de aumento da ansiedade provocado pelo sumatriptano tem, também, grande relevância clínica, sobretudo pela comorbidade freqüente entre migrânea e transtornos depressivos e de ansiedade, em específico o TP (FELBINGER et al., 2009; STEWARD et al., 1994). Pacientes com migrânea que apresentaram efeitos colaterais semelhantes aos sintomas de um ataque de pânico, após uso agudo de sumatriptano, apresentavam níveis basais de ansiedade significativamente maiores do que os pacientes tratados com sumatriptano, mas que não apresentaram efeitos colaterais (LOI et. al., 1996). Assim, na prática clínica, o sumatriptano pode desencadear sintomas semelhantes aqueles descritos num ataque de pânico em pacientes com migrânea e sintomas ansiosos associados.

Independente da fase da sessão experimental, voluntários medicados com 100 mg de sumatriptano reportaram mais desconforto do que aqueles medicados com 50 mg de sumatriptano. Na escala original, esse fator era denominado como contentamento" (BON e LADER, 1974) e os construtos nele agrupados (interessado-desinteressado, alegre-triste, satisfeito-insatisfeito e hostil-amistoso) podem estar mais diretamente associados com o pólo depressivo, do que com componentes de ansiedade propriamente dita. Neste sentido, pode-se especular que a redução da disponibilidade de 5-HT, por meio da estimulação dos receptores pré-sinápticos provocou um aumento de queixas depressivas. Reforçando essa possibilidade, voluntários de ambos os sexos medicados com d-fenfluramina reportaram efeito na direção oposta, com diminuição do desconforto nas fases antecipatória, de desempenho e final do SFP (HETEM et al., 1996).

Apesar de o sumatriptano ter provocado aumento do medo provocado pelo SFP, à semelhança do que ocorreu com dose única de escitalopram (GARCIA-LEAL et al., 2010), a resposta hormonal diferiu entre as drogas. O escitalopram levou a um aumento dos níveis plasmáticos de cortisol e de prolactina, imediatamente após a conclusão da tarefa, enquanto que o sumatriptano não interferiu nos níveis séricos do cortisol e levou a uma diminuição dos níveis séricos de prolactina, independente da fase experimental.

Os resultados a respeito da resposta da prolactina a paradigmas experimentais de provocação de estresse e ansiedade são controversos. O Trier Social Stress Test (TSST) é um modelo de estresse psicológico, onde o voluntário realiza um discurso de duração de 5 minutos associado a uma tarefa aritmética mental com duração de mais 5 minutos e diante de 3 avaliadores desconhecidos (KIRSCHBAUM et al., 1993). Enquanto em um estudo com TSST não houve mudanças nos níveis de prolactina (MUNRO et al., 2005), em outro houve diminuição (MUTTI et al., 1989), e outros reportaram aumento dos níveis de prolactina

(LENNARTSSON; JONSDOTTIR, 2011; UHART et al, 2006; KIRSCHBAUM et al., 1994, 1993). A magnitude da resposta da prolactina ao TSST parece estar relacionada à magnitude da resposta do eixo HHA e à resposta cardiovascular, indicando que diferenças individuais na resposta da prolactina são dependentes da ativação fisiológica geral secundária ao estresse (LENNARTSSON; JONSDOTTIR, 2011).

Um paradigma composto pelo Stroop Color Word, realização de um discurso e de uma tarefa aritmética mental em frente a uma platéia, provocou aumento dos níveis de norepinefrina, epinefrina, ACTH e cortisol, mas diminuição dos níveis da prolactina (GERRA et al, 2000). O SFP, por sua vez, aumentou o ACTH e cortisol e elevou levemente a prolactina (ROHRER et al., 1994). Em nosso laboratório, não observamos resposta do cortisol e da prolactina ao SFP (GARCIA-LEAL et al., 2010). Também não houve mudança nos níveis de prolactina de médicos após a apresentação de uma palestra em uma conferência (BAUMGARTNER et al., 1988). Desta forma, a prolactina parece não ser afetada pelo estresse psicológico primariamente, sua resposta dependeria do grau de ativação fisiológica geral causado pelo estresse. Nossos resultados corroboram essa evidência e estão de acordo com resultados prévios nos quais a administração aguda de sumatriptano em voluntários saudáveis diminuiu, na maioria dos estudos, os níveis plasmáticos de prolactina (WING et al., 1996; WHALE et al., 1998; PINESSI et al., 2003; GROSS-ISSEROFF et al., 2004).

Assim, a redução de prolactina encontrada em nosso estudo parece estar relacionada ao efeito da droga em si, independente do modelo experimental. O núcleo arqueado, localizado na região mediobasal do hipotálamo, é denso em neurônios neuroendócrinos e recebe projeções de neurônios 5-HT oriundos tanto da rafe dorsal quanto da rafe mediana (VAN DE KAR; LORENS, 1979; WILLOUGHBY; BLESSING, 1987). Nessa região, a 5-HT parece estar implicada no controle direto dos neurônios dopaminérgicos, o que afetaria a regulação dopaminérgica de prolactina (BOSLER; BEAUDET, 1984b). Enquanto alguns estudos apontam para um efeito inibitório da 5-HT na atividade dopaminérgica (KORSGAARD et al., 1985; PYCOCK et al., 1978), outros demonstram que a 5-HT aumenta a liberação de dopamina (HALBBUS et al., 1997; DE DEURWAERDERE et al., 1996; YADID et al., 1994), para uma revisão ver ALEX e PEHEK (2007). Com relação ao papel dos subtipos de recepetores serotoninérgicos nessa interação com a dopamina, agonistas 5-HT1B parecem facilitar os efeitos dopaminérgicos (YAN; YAN, 2001; De HALLBUS et al., 1997). Como a dopamina inibe a liberação de prolactina (FREEMAN et

al., 2000), é esperado que o sumatriptano, um agonista 5-HT1B/1D melhore o efeito dopaminérgico diminuindo os níveis de prolactina.

Com respeito á resposta do cortisol à simulação de falar em público, uma meta-análise (DICKERSON; KEMENY, 2004) apontou para resultados negativos em cerca de metade dos estudos examinados (19 de 39). Os autores concluíram que a variabilidade do 'effect size' do SFP sobre a resposta do eixo HHA está relacionado com a natureza do estresse, sendo que, quanto maior for a ameaça de avaliação social e falta de controle da situação, maior será a resposta do cortisol (DICKERSON; KEMENY, 2004). Confirmando essa hipótese um estudo posterior mostrou que após a realização de um discurso ocorreu aumento do cortisol apenas no grupo que realizou seu discurso em frente a avaliadores que manifestaram uma opinião negativa sobre a tarefa realizada, em comparação ao grupo que realizou seu discurso em frente a um avaliador que não manifestou sua opinião e a voluntários que realizaram o discurso sozinhos no laboratório (DICKERSON et al, 2008). Essa ativação do eixo HHA parece estar relacionada ao fato da situação de maior avaliação social gerar mais ruminações após a realização da tarefa que as outras situações (ZOCCOLA et al, 2008). Neste sentido, indivíduos com estratégias de regulação emocional caracterizadas por supressão e reavaliação apresentaram aumentos dos níveis de cortisol em resposta ao SFP (LAM et al, 2009). Há diferentes estratégias de regulação emocional. Uma forma focada na resposta é a supressão, onde a manifestação da expressão emocional é inibida com a finalidade de controlar a emoção (GROSS, 1998). A reavaliação é uma estratégia focada na antecipação (antecedent-focused), os pensamentos e comportamentos são modificados antes das emoções se manifestarem ou da resposta emocional ter ocorrido.

O aumento dos níveis de cortisol imediatamente após o teste e independente do tratamento também estão em desacordo com estudos prévios que sugerem a ausência de ativação do HHA com o SFP (revisão em GRAEFF et al., 2005). Em estudos realizados em nosso laboratório, o SFP não provocou alteração nem no cortisol, nem na prolactina (GARCIA-LEAL et al., 2005), e nem no hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) (OLIVEIRA et al., 2011). Contudo, é preciso ressaltar que os resultados significativos obtidos, no presente estudo, não parecem ser de grande magnitude. A ausência de efeito do sumatriptano sobre a resposta do cortisol também é contrária aos efeitoss observados em desafios farmacológicos com uso de sumatriptano, nos quais foram observadas diminuição do cortisol plasmático (ENTWISLE et al. 1995; PINESSI, et al., 2003, GROSS-ISSEROFF et al., 2004).

Também se deve considerar que outros fatores interferem na resposta do cortisol ao teste, como o tipo de avaliação social empregada no modelo experimental e as estratégias de regulação emocional dos voluntários. Na metodologia aqui empregada, o tema do discurso é neutro, sobre o transporte de nossa região, enquanto que os estudos que observaram ativação do eixo HHA, o conteúdo do discurso era sobre as razões que faziam do voluntário um bom candidato para um emprego hipotético (DICKERSON et al, 2008; ZOCCOLA et al, 2008; LAM et al, 2009). Em nossos estudos, o pesquisador assiste ao discurso do voluntário e não fornece um retorno a respeito do seu desempenho. Fornecer um retorno negativo ao desempenho do discurso parece ser um fator importante para a resposta do cortisol ao SFP (DICKERSON et al, 2008; ZOCCOLA et al, 2008). Essas diferenças podem contribuir para a necessidade de um número amostral maior para um aprofundamento do estudo da resposta do cortisol ao SFP com a metodologia aqui empregada. A interpretação da resposta do cortisol ao SFP é complexa, e estudos futuros, focados nas diferenças individuais dessa resposta, no tipo de avaliação social realizada, no tema do discurso podem contribuir para a maior compreensão da reatividade do eixo HHA ao estresse psicológico.

Esse estudo tem algumas limitações. O tamanho amostral é relativamente pequeno e a amostra foi composta apenas por homens, de nível universitário e com altos níveis de escolaridade. Apesar disso, os resultados aqui obtidos corroboram a hipótese inicial a respeito do papel da 5-HT no processamento do medo incondicionado e na fisiopatogenia do TP.

Por fim, estudos futuros serão úteis na elucidação do papel dos receptores 5-HT1D na ansiedade, e na compreensão da resposta do cortisol ao estresse psicológico.

CONCLUSÕES

6 Conclusões

A diminuição da liberação de serotonina, causada pela ação agonista do sumatriptano em auto-receptores 5-HT1B/1D, aumentou o medo gerado pelo SFP. Esses dados corroboram o papel da serotonina na modulação de respostas a ameaças proximais e na fisiopatogenia do TP, considerando-se que o SFP recruta os mesmos substratos neuronais envolvidos no TP.

O sumatriptano não interferiu nas respostas fisiológicas ao SFP. A diminuição dos níveis de prolactina plasmática parece ter ocorrido em função do efeito da droga sobre o sistema dopaminérgico, independentemente do modelo experimental.

Por sua vez, a ausência de efeito do sumatriptano sobre os níveis de cortisol plasmático, pode ter sido decorrente de interações com o modelo experimental, uma vez que o SFP parece ter provocado um aumento dos níveis de cortisol.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADHAM, N.et al. The rat 5-hydroxytryptamine1B receptor is the species homologue of the human 5-hydroxytryptamine1D beta receptor. **Mol Pharmacol,** v. 41, n. 1, p. 1-7, Jan 1992.

ADOLPHS, R. TRANEL D.; DAMASIO H.; DAMASIO A. Impaired recognition of emotion in facial expressions following bilateral damage to the human amygdala.**Nature,** v. 372, n. 6507, p. 669-72, Dec 1994.

ALBRECHET-SOUZA, L.et al. Increases in plasma corticosterone and stretched-attend postures in rats naive and previously exposed to the elevated plus-maze are sensitive to the anxiolytic-like effects of midazolam. **Horm Behav,** v. 52, n. 2, p. 267-73, Aug 2007.

ALEX, K. D.; PEHEK, E. A. Pharmacologic mechanisms of serotonergic regulation of dopamine neurotransmission.**Pharmacol Ther,** v. 113, n. 2, p. 296-320, Feb 2007.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (1994).Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition. DSM IV. American Psychiatric Press, Washington, DC.

AMITAL, D. et al. Anxiogenic effects of Sumatriptan in panic disorder: a double-blind, placebo-controlled study. **Eur Neuropsychopharmacol,** v. 15, n. 3, p. 279-82, May 2005.

AMORIM, P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 22, n. 3, p. 106-115, set. 2000.

ANDRADE, L. et al. Prevalence of ICD-10 mental disorders in a catchment area in the city of São Paulo, Brazil. **Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol,** v. 37, n. 7, p. 316-25, Jul 2002.

ARON, C. et al. Evaluation of a rapid technique for detecting minor tranquilizers. **Neuropharmacology,** v. 10, n. 4, p. 459-69, Jul 1971.

BALE, T. L. et al. CNS region-specific oxytocin receptor expression: importance in regulation of anxiety and sex behavior. **J Neurosci,** v. 21, n. 7, p. 2546-52, Apr 2001

BARBAS, H. Connections underlying the synthesis of cognition, memory, and emotion in primate prefrontal cortices. **Brain Res Bull,** v. 52, n. 5, p. 319-30, Jul 2000.

BARNARD, E. A. et al. International Union of Pharmacology. XV. Subtypes of gamma-aminobutyric acidA receptors: classification on the basis of subunit structure and receptor function. **Pharmacol Rev,** v. 50, n. 2, p. 291-313, Jun 1998.

BAUMGARTNER, A.; GRÄF, K. J.; KÜRTEN, I. Prolactin in patients with major depressive disorder and in healthy subjects. III. Investigation of basal and post-TRH prolactin during different forms of acute and chronic psychological stress. **Biol Psychiatry,** v. 24, n. 3, p. 286-98, Jul 1988.

BECK, A. T. et al. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. **J**

Consult Clin Psychol, v. 56, n. 6, p. 893-7, Dec 1988.

BECK, A. T. et al. Differentiating anxiety and depression: a test of the cognitive content-specificity hypothesis. **J Abnorm Psychol,** v. 96, n. 3, p. 179-83, Aug 1987.

BECK, A. T. et al. An inventory for measuring depression.**Arch Gen Psychiatry,** v. 4, p. 561-71, Jun 1961.

BECKETT, S. R. et al. Attenuation of chemically induced defence response by 5-HT1 receptor agonists administered into the periaqueductal gray. **Psychopharmacology (Berl),** v. 108, n. 1-2, p.110-4,1992

BELL, C. J.; NUTT, D. J. Serotonin and panic.**Br J Psychiatry,** v. 172, p. 465-71, Jun 1998.

BERGAMASCHI, M. M.et al. Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients. **Neuropsychopharmacology,** v. 36, n. 6, p. 1219-26, May 2011.

BIAGGIO, A. M. B.; NATALÍCIO, L.; SPIELBERGER, C. D. The development and validation of an experimental Portuguese form of the state trait anxiety inventory. In: SPIELBERGER, C.D.; DIAZGUERRERO, R. (Eds.). Cross-cultural research on anxiety, Washington, DC: **Hemisphere/Wilew**, p. 29, 1976.

BLANCHARD, D. C.; BLANCHARD, R. J. Ethoexperimental approaches to the biology of emotion.**Annu Rev Psychol,** v. 39, p. 43-68, 1988.

BLAND, R. C.; ORN, H.; NEWMAN, S. C. Lifetime prevalence of psychiatric disorders in Edmonton.**Acta Psychiatr Scand Suppl,** v. 338, p. 24-32, 1988.

BLIER, P.; CHAPUT, Y.; DE MONTIGNY, C. Long-term 5-HT reuptake blockade, but not monoamine oxidase inhibition, decreases the function of terminal 5-HT autoreceptors: an electrophysiological study in the rat brain. **Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol,** v. 337, n. 3, p. 246-54, Mar 1988.

BOELES, S. et al. Sumatriptan decreases food intake and increases plasma growth hormone in healthy women. **Psychopharmacology (Berl),** v. 129, n. 2, p. 179-82, Jan 1997.

BOESS, F. G.; MARTIN, I. L. Molecular biology of 5-HT receptors.**Neuropharmacology,** v. 33, n. 3-4, p. 275-317, 1994 Mar-Apr 1994.

BORELLI, K. G.; BRANDÃO, M. L. Effects of ovine CRF injections into the dorsomedial, dorsolateral and lateral columns of the periaqueductal gray: a functional role for the dorsomedial column. **Horm Behav,** v. 53, n. 1, p. 40-50, Jan 2008.

BOSCHERT, U.et al. The mouse 5-hydroxytryptamine1B receptor is localized predominantly on axon terminals. **Neuroscience,** v. 58, n. 1, p. 167-82, Jan 1994.

BOSLER, O.; JOH, T. H.; BEAUDET, A. Ultrastructural relationships between serotonin and dopamine neurons in the rat arcuate nucleus and medial zona incerta: a combined

radioautographic and immunocytochemical study. **Neurosci Lett,** v. 48, n. 3, p. 279-85, Aug 1984.

BOULENGUEZ, P. et al. Distractibility and locomotor activity in rat following intra-collicular injection of a serotonin 1B-1D agonist. **Behav Brain Res,** v. 67, n. 2, p. 229-39, Mar 1995.

BOULENGUEZ, P.; PINARD, R.; SEGU, L. Subcellular localization of 5-HT1B binding sites in the stratum griseum superficiale of the rat superior colliculus: An electron microscopic quantitative autoradiographic study. **Synapse,** v. 24, n. 3, p. 203-12, Nov 1996.

BOUWKNECHT, J. A. et al. Corticosterone responses in 5-HT1B receptor knockout mice to stress or 5-HT1A receptor activation are normal. **Psychopharmacology (Berl),** v. 153, n. 4, p. 484-90, Feb 2001.

BRITTON, D. R.; BRITTON, K. T. A sensitive open field measure of anxiolytic drug activity. **Pharmacol Biochem Behav,** v. 15, n. 4, p. 577-82, Oct 1981.

BROCCA, P. (1877). In: FINGER, S. **Origins of Neuroscience. A History of Exploration into Brain Function**. New York: Oxford University Press, 1994. p 286-287.

BRODAL, A. **Neurological anatomy in relation to clinical medicine**. New York: Oxford University Press, 3 ed, 1981.

BRUNNER, D. et al. Anxiety, motor activation, and maternal-infant interactions in 5HT1B knockout mice. **Behav Neurosci,** v. 113, n. 3, p. 587-601, Jun 1999.

BUCHANAN, T. W.; AL'ABSI, M.; LOVALLO, W. R. Cortisol fluctuates with increases and decreases in negative affect. **Psychoneuroendocrinology,** v. 24, n. 2, p. 227-41, Feb 1999.

CALDER, A. J.; YOUNG, A. W.; ROWLAND, D.; PERRETT, D. I.; HODGES, J. R.; ETCOFF, N. Facial emotion recognition after bilateral amygdala damage: differentially severe impairment of fear. **Cognitive Neuropsychology**, v. 13, p. 699–745, 1996.

CANNON, W. B.; BARD, P. (1929). In: FINGER, S. **Origins of Neuroscience. A History of Exploration into Brain Function**. New York: Oxford University Press, 1994. p 285-286.

CANNON, W.B. The emergency function of the adrenal medulla in pain and the major emotions.**Am. J. Physiol**, Washington, v. 33, p. 356-372, 1914.

CHARNEY, D. S.; HENINGER, G. R.; BREIER, A. Noradrenergic function in panic anxiety.Effects of yohimbine in healthy subjects and patients with agoraphobia and panic disorder.**Arch Gen Psychiatry,** v. 41, n. 8, p. 751-63, Aug 1984.

COLE, B. J.; ROBBINS, T. W. Dissociable effects of lesions to the dorsal or ventral noradrenergic bundle on the acquisition, performance, and extinction of aversive conditioning.**Behav Neurosci,** v. 101, n. 4, p. 476-88, Aug 1987.

CONSROE, P. Brain cannabinoid systems as targets for the therapy of neurological

disorders.**Neurobiol Dis,** v. 5, n. 6 Pt B, p. 534-51, Dec 1998.

CRAWLEY, J. N. Exploratory behavior models of anxiety in mice. **Neurosci Biobehav Rev,** v. 9, n. 1, p. 37-44, 1985.

CRAWLEY, J.; GOODWIN, F. K. Preliminary report of a simple animal behavior model for the anxiolytic effects of benzodiazepines.**Pharmacol Biochem Behav,** v. 13, n. 2, p. 167-70, Aug 1980.

CRIPPA, J. A. et al. Effects of cannabidiol (CBD) on regional cerebral blood flow. **Neuropsychopharmacology,** v. 29, n. 2, p. 417-26, Feb 2004.

CUNHA, J. A. Manual da versão em português das escalas Beck. Tradução e adaptação brasileira. **Casa do Psicólogo**, São Paulo, 2001.

CUNHA, J. M.; MASUR, J. Evaluation of psychotropic drugs with a modified open field test.**Pharmacology,** v. 16, n. 5, p. 259-67, 1978.

DARWIN, C. (1965). **The expression of the emotions in man and animals**. Chicago: University of Chicago Press. (Original work published 1872).

DAUTZENBERG, F. M.; HAUGER, R. L. The CRF peptide family and their receptors: yet more partners discovered. **Trends Pharmacol Sci,** v. 23, n. 2, p. 71-7, Feb 2002.

DAWSON, L. A. et al. Characterisation of the selective 5-HT1B receptor antagonist SB-616234-A(1-[6-(cis-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydro-5-methoxyindol-1-yl]-1-[2'-methyl-4'-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl]methanone hydrochloride): in vivo neurochemical and behavioural evidence of anxiolytic/antidepressant activity. **Neuropharmacology,** v. 50, n. 8, p. 975-83, Jun 2006.

DE DEURWAERDÈRE, P. et al. Serotonin enhances striatal dopamine outflow in vivo through dopamine uptake sites. **J Neurochem,** v. 66, n. 1, p. 210-5, Jan 1996.

DE OLIVEIRA, D. C. et al. Anxiolytic-like effect of oxytocin in the simulated public speaking test. **J Psychopharmacol**, May 2011.

DE SOUZA, E. B. Corticotropin-releasing factor receptors: physiology, pharmacology, biochemistry and role in central nervous system and immune disorders. **Psychoneuroendocrinology,** v. 20, n. 8, p. 789-819, 1995.

DEAKIN, J. F. W.; GRAEFF, F. G. 5-HT and mechanisms of defense.**J Psychopharmacol**, v.5, p. 305- 315, 1991.

DEAKIN, J. F. W.; GUIMARÃES, F. S.; GRAEFF, F.G. Testing 5-HT theories of anxiety in normal volunteers. In: PALOMO, T.; ARCHER, Iniciais (Eds.). Strategies for studying brain disorders: depressive, anxiety and drug abuse disorders. London: **Farrand Press**, Tomo 1, p. 211-238, 1994.

DEAKIN, J. F. W.; GUIMAREÃES, F. S.; GRAEFF, F. G. 5-HT subtypes and the modulation of aversion. In: MARDEN, C. A.; HEAL, D. J. (Eds.). **Central serotonin**

receptors and psychotropic drugs. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1992. p.147-174.

DEAKIN, J. The role of serotonin in depression and anxiety.**Eur Psychiatry,** v. 13 Suppl 2, p. 57s-63s, 1998.

DEL RÍO, J.; LASHERAS, B. [Serotoninergic receptors: physiological and therapeutic implications]. **Rev Med Univ Navarra,** v. 38, n. 3, p. 29-38, 1993 Jul-Sep 1993.

DEL-BEN, C. M.et al. Do panic patients process unconditioned fear vs. conditioned anxiety differently than normal subjects? **Psychiatry Res,** v. 104, n. 3, p. 227-37, Nov 2001.

DEN BOER, J. A.; WESTENBERG, H. G. Effect of a serotonin and noradrenaline uptake inhibitor in panic disorder; a double-blind comparative study with fluvoxamine and maprotiline. **Int Clin Psychopharmacol,** v. 3, n. 1, p. 59-74, Jan 1988a.

DEN BOER, J. A.; WESTENBERG, H. G. Serotonin function in panic disorder: a double blind placebo controlled study with fluvoxamine and ritanserin. **Psychopharmacology (Berl),** v. 102, n. 1, p. 85-94, 1990.

DE-PARIS, F. et al. Effects of gabapentin on anxiety induced by simulated public speaking. **J Psychopharmacol,** v. 17, n. 2, p. 184-8, Jun 2003.

DICKERSON, S. S.; KEMENY, M. E. Acute stressors and cortisol responses: a theoretical integration and synthesis of laboratory research. **Psychol Bull,** v. 130, n. 3, p. 355-91, May 2004.

DICKERSON, S. S.; MYCEK, P. J.; ZALDIVAR, F. Negative social evaluation, but not mere social presence, elicits cortisol responses to a laboratory stressor task. **Health Psychol,** v. 27, n. 1, p. 116-21, Jan 2008.

DITZEN, B. et al. Intranasal oxytocin increases positive communication and reduces cortisol levels during couple conflict. **Biol Psychiatry,** v. 65, n. 9, p. 728-31, May 2009.

DODICK, D. W.; MARTIN, V. Triptans and CNS side-effects: pharmacokinetic and metabolic mechanisms. **Cephalalgia,** v. 24, n. 6, p. 417-24, Jun 2004.

DSM-IV-TR – Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (Trad. Cláudia Dornelles; 4 e.d. rev. – Porto Alegre: **Artmed**, 2002.

EL-KHODOR, B. F. et al. Juvenile 5HT(1B) receptor knockout mice exhibit reduced pharmacological sensitivity to 5HT(1A) receptor activation. **Int J Dev Neurosci,** v. 22, n. 5-6, p. 405-13, 2004 Aug-Oct 2004.

ENGEL, G. et al. Identity of inhibitory presynaptic 5-hydroxytryptamine (5-HT) autoreceptors in the rat brain cortex with 5-HT1B binding sites. **Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol,** v. 332, n. 1, p. 1-7, Jan 1986.

ENKELMANN, R. Alprazolam versus buspirone in the treatment of outpatients with generalized anxiety disorder. **Psychopharmacology (Berl),** v. 105, n. 3, p. 428-32, 1991.

ENTWISLE, S. J. et al. The effects of oral sumatriptan, a 5-HT1 receptor agonist, on circulating ACTH and cortisol concentrations in man. **Br J Clin Pharmacol,** v. 39, n. 4, p. 389-95, Apr 1995.

ESCARABAJAL, M. D.; TORRES, C.; FLAHERTY, C. F. The phenomenon of one-trial tolerance to the anxiolytic effect of chlordiazepoxide in the elevated plus-maze test is abolished by previous administration of chlordiazepoxide or buspirone. **Life Sci,** v. 73, n. 8, p. 1063-74, Jul 2003.

FELBINGER, J. et al. [Anxiety and depression in headache patients. The example of managed care of chronic headache patients in Bavaria]. **Schmerz,** v. 23, n. 1, p. 33-9, Feb 2009.

FERNANDEZ DE MOLINA, A.; HUNSPERGER, R. W. Organization of the subcortical system governing defence and flight reactions in the cat.**J Physiol,** v. 160, p. 200-13, Feb 1962.

FERNÁNDEZ-GUASTI, A. et al. Stimulation of 5-HT1A and 5-HT1B receptors in brain regions and its effects on male rat sexual behaviour. **Eur J Pharmacol,** v. 210, n. 2, p. 121-9, Jan 1992.

FISHER, L. A. Central actions of corticotropin-releasing factor on autonomic nervous activity and cardiovascular functioning. **Ciba Found Symp,** v. 172, p. 243-53; discussion 253-7, 1993.

FREEMAN, M. E. et al. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. **Physiol Rev,** v. 80, n. 4, p. 1523-631, Oct 2000.

FURMARK, T. et al. Social phobia in the general population: prevalence and sociodemographic profile. **Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol,** v. 34, n. 8, p. 416-24, Aug 1999.

GARCIA-LEAL, C. et al. Anxiety and salivary cortisol in symptomatic and nonsymptomatic panic patients and healthy volunteers performing simulated public speaking. **Psychiatry Res,** v. 133, n. 2-3, p. 239-52, Feb 2005.

GARCIA-LEAL, C. et al. Escitalopram prolonged fear induced by simulated public speaking and released hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation. **J Psychopharmacol,** v. 24, n. 5, p. 683-94, May 2010.

GARCIA-LEAL, C. Avaliação do eixo hipotálamo hipófise adrenal no transtorno do pânico. **Dissertação (Mestrado)** – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2003.

GERRA, G. et al. Neuroendocrine responses to psychological stress in adolescents with anxiety disorder. **Neuropsychobiology,** v. 42, n. 2, p. 82-92, 2000.

GOADSBY, P. J.; LIPTON, R. B.; FERRARI, M. D. Migraine--current understanding and treatment.**N Engl J Med,** v. 346, n. 4, p. 257-70, Jan 2002.

GORENSTEIN, C.; ANDRADE, L. Validation of a Portuguese version of the Beck Depression Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory in Brazilian subjects.**Braz J Med Biol Res,** v. 29, n. 4, p. 453-7, Apr 1996.

GÖTHERT, M. et al. Effects of RU 24969 on serotonin release in rat brain cortex: further support for the identity of serotonin autoreceptors with 5-HT1B sites. **Arch Int Pharmacodyn Ther,** v. 288, n. 1, p. 31-42, Jul 1987.

GRAEFF, F. G. et al. Does the panic attack activate the hypothalamic-pituitary-adrenal axis? **An Acad Bras Cienc,** v. 77, n. 3, p. 477-91, Sep 2005.

GRAEFF, F. G. et al. Effect of metergoline on human anxiety. **Psychopharmacology (Berl),** v. 86, n. 3, p. 334-8, 1985.

GRAEFF, F. G. et al. Role of 5-HT in stress, anxiety, and depression. **Pharmacol Biochem Behav,** v. 54, n. 1, p. 129-41, May 1996.

GRAEFF, F. G. et al. Pharmacology of human experimental anxiety. **Braz J Med Biol Res,** v. 36, n. 4, p. 421-32, Apr 2003.

GRAEFF, F. G. Medicamentos ansiolíticos In: GRAEFF, F. G.; GUIMARÃES, F. S. **Fundamentos de psicofarmacologia**. São Paulo: Editora Atheneu, p. 123-160, 1999.

GRAEFF, F. G. Minor tranquilizers and brain defense systems. **Braz J Med Biol Res,** v. 14, n. 4-5, p. 239-65, Oct 1981.

GRAEFF, F. G. Neuroanatomy and neurotransmitter regulation of defensive behaviors and related emotions in mammals.**Braz J Med Biol Res,** v. 27, n. 4, p. 811-29, Apr 1994.

GRAEFF, F. G.; HETEM, L. A. B. Neurobiologia. In: HETEM, L.A.B.; GRAEFF, F. G. (Orgs.). **Transtornos de ansiedade**. São Paulo: Atheneu, p 107 -132, 2004.

GRAEFF, F. G.; SCHOENFELD, R. I. Tryptaminergic mechanisms in punished and nonpunished behavior. **J Pharmacol Exp Ther,** v. 173, n. 2, p. 277-83, Jun 1970.

GRAEFF, F.G.; BRANDÃO, M. L. **Neurobiologia das Doenças Mentais**. São Paulo: Lemos Ltda., 5 ed., p. 135-177, 1999.

GRAY, J. A. (1982). **The neuropsychology of anxiety**.An inquiry into the functions of the septo-hippocampal system. 2ed. Oxford, University Press, 2000.

GRIEBEL, G. et al. Serenics fluprazine (DU 27716) and eltoprazine (DU 28853) enhance neophobic and emotional behaviour in mice. **Psychopharmacology (Berl),** v. 102, n. 4, p. 498-502, 1990.

GROSS, J. J. Antecedent- and response-focused emotion regulation: divergent consequences for experience, expression, and physiology. **J Pers Soc Psychol,** v. 74, n. 1, p. 224-37, Jan 1998.

GROSS, J. J.; JOHN, O. P. Individual differences in two emotion regulation processes: implications for affect, relationships, and well-being. **J Pers Soc Psychol,** v. 85, n. 2, p. 348-62, Aug 2003.

GROSS-ISSEROFF, R.et al. Serotonergic dissection of obsessive compulsive symptoms: a challenge study with m-chlorophenylpiperazine and sumatriptan. **Neuropsychobiology,** v. 50, n. 3, p. 200-5, 2004.

GUIMARÃES, F. S. et al. A simple simulated public speaking test for evaluating anxiolytic drugs. **Braz J Med Biol Res,** v. 22, n. 9, p. 1083-9, 1989.

GUIMARÃES, F. S.; MBAYA, P. S.; DEAKIN, J. F. Ritanserin facilitates anxiety in a simulated public-speaking paradigm. **J Psychopharmacol,** v. 11, n. 3, p. 225-31, 1997.

GUIMARÃES, F. S.; ZUARDI, A. W.; GRAEFF, F. G. Effect of chlorimipramine and maprotiline on experimental anxiety in humans. **J Psychopharmacology**, 1: 184-192, 1987.

HÅLLBUS, M.; MAGNUSSON, T.; MAGNUSSON, O. Influence of 5-HT1B/1D receptors on dopamine release in the guinea pig nucleus accumbens: a microdialysis study. **Neurosci Lett,** v. 225, n. 1, p. 57-60, Mar 1997.

HANDLEY, S. L.; MITHANI, S. Effects of alpha-adrenoceptor agonists and antagonists in a maze-exploration model of 'fear'-motivated behaviour. **Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol,** v. 327, n. 1, p. 1-5, Aug 1984.

HARTIG, P. R. et al. Alignment of receptor nomenclature with the human genome: classification of 5-HT1B and 5-HT1D receptor subtypes. **Trends Pharmacol Sci,** v. 17, n. 3, p. 103-5, Mar 1996.

HASCOËT, M. et al. Anxiolytic-like effects of antidepressants after acute administration in a four-plate test in mice. **Pharmacol Biochem Behav,** v. 65, n. 2, p. 339-44, Feb 2000.

HEILIG, M. et al. Centrally administered neuropeptide Y (NPY) produces anxiolytic-like effects in animal anxiety models. **Psychopharmacology (Berl),** v. 98, n. 4, p. 524-9, 1989.

HEILIG, M. The NPY system in stress, anxiety and depression.**Neuropeptides,** v. 38, n. 4, p. 213-24, Aug 2004.

HEINRICHS, M. et al. Social support and oxytocin interact to suppress cortisol and subjective responses to psychosocial stress. **Biol Psychiatry,** v. 54, n. 12, p. 1389-98, Dec 2003.

HERDMAN, J. R. et al. Neuroendocrine effects of sumatriptan. **Psychopharmacology (Berl),** v. 113, n. 3-4, p. 561-4, Jan 1994.

HERKENHAM, M. et al. Cannabinoid receptor localization in brain. **Proc Natl Acad Sci U S A,** v. 87, n. 5, p. 1932-6, Mar 1990.

HESS, W. R.; BRUGGER, M. Das Subkortikale zentrum de affektiven abwehrreaktion. **Helv. Physiol**. Acta 1 : 33-52, 1943.

HETEM, L. A. et al. Effect of d-fenfluramine on human experimental anxiety. **Psychopharmacology (Berl),** v. 127, n. 3, p. 276-82, Oct 1996.

HIPPOCRATES, 1952**.On the Sacred Disease**. In Hippocrates and Galen. Great Books of the Western World (Vol. 10). Chicago: William, Benton. Pp. 154-160.

HOEHN-SARIC, R.et al. Effects of clonidine on anxiety disorders. **Arch Gen Psychiatry,** v. 38, n. 11, p. 1278-82, Nov 1981.

HOLST, S.; UVNÄS-MOBERG, K.; PETERSSON, M. Postnatal oxytocin treatment and postnatal stroking of rats reduce blood pressure in adulthood. **Auton Neurosci,** v. 99, n. 2, p. 85-90, Aug 2002.

HOYER, D.et al. International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (Serotonin). **Pharmacol Rev,** v. 46, n. 2, p. 157-203, Jun 1994.

HOYER, D.; MARTIN, G. 5-HT receptor classification and nomenclature: towards a harmonization with the human genome. **Neuropharmacology,** v. 36, n. 4-5, p. 419-28, 1997 Apr-May 1997.

HOYER, D.; MIDDLEMISS, D. N. Species differences in the pharmacology of terminal 5-HT autoreceptors in mammalian brain.**Trends Pharmacol Sci,** v. 10, n. 4, p. 130-2, Apr 1989.

HUDZIK, T. J. et al. Behavioral pharmacology of AR-A000002, a novel, selective 5-hydroxytryptamine(1B) antagonist. **J Pharmacol Exp Ther,** v. 304, n. 3, p. 1072-84, Mar 2003.

JACOB, C. A. et al. Chronic imipramine enhances 5-HT(1A) and 5-HT(2) receptors-mediated inhibition of panic-like behavior in the rat dorsal periaqueductal gray. **Pharmacol Biochem Behav,** v. 72, n. 4, p. 761-6, Jul 2002.

JAMES, W. (1884). In: FINGER, S. **Origins of Neuroscience. A History of Exploration into Brain Function**. New York: Oxford University Press, 1994. p 275-276.

KAITIN, K. I.et al. Sleep disturbance produced by electrical stimulation of the locus coeruleus in a human subject. **Biol Psychiatry,** v. 21, n. 8-9, p. 710-6, Jul 1986.

KAPCZINSKI, F. et al. Flumazenil has an anxiolytic effect in simulated stress. **Psychopharmacology (Berl),** v. 114, n. 1, p. 187-9, Feb 1994.

KAPLAN, G. B.; MOORE, K. A.The use of cognitive enhancers in animal models of fear extinction.**Pharmacol Biochem Behav,** v. 99, n. 2, p. 217-28, Aug 2011.

KENNETT, G. A.; DOURISH, C. T.; CURZON, G. 5-HT1B agonists induce anorexia at a postsynaptic site. **Eur J Pharmacol,** v. 141, n. 3, p. 429-35, Sep 1987.

KIRSCHBAUM, C.; SCHERER, G.; STRASBURGER, C. J. Pituitary and adrenal hormone responses to pharmacological, physical, and psychological stimulation in habitual smokers and nonsmokers. **Clin Investig,** v. 72, n. 10, p. 804-10, Oct 1994.

KIRSCHBAUM, C.; STRASBURGER, C. J.; LANGKRÄR, J. Attenuated cortisol response to psychological stress but not to CRH or ergometry in young habitual smokers.**Pharmacol Biochem Behav,** v. 44, n. 3, p. 527-31, Mar 1993.

KLÜVER, H.; BUCY, P. C. (1937) "Psychic blindness" and other symptoms following bilateral temporal lobectomy in rhesus monkeys. American Journal of Physiology, 119, 352-353.

KOOB, G. F. et al. The role of corticotropin-releasing factor in behavioural responses to stress.**Ciba Found Symp,** v. 172, p. 277-89; discussion 290-5, 1993.

KOOB, G. F.; KELLEY, A. E.; MASON, S. T. Locus coeruleus lesions: learning and extinction. **Physiol Behav,** v. 20, n. 6, p. 709-16, Jun 1978.

KORAN, L. M.; PALLANTI, S.; QUERCIOLI, L. Sumatriptan, 5-HT(1D) receptors and obsessive-compulsive disorder. **Eur Neuropsychopharmacol,** v. 11, n. 2, p. 169-72, Apr 2001.

KORSGAARD, S.; GERLACH, J.; CHRISTENSSON, E. Behavioral aspects of serotonin-dopamine interaction in the monkey.**Eur J Pharmacol,** v. 118, n. 3, p. 245-52, Dec 1985.

LADER, M.The psychophysiology of anxiety.**Encephale,** v. 9, n. 4 Suppl 2, p. 205B 210B, 1983.

LAM, S. et al. Emotion regulation and cortisol reactivity to a social-evaluative speech task. **Psychoneuroendocrinology,** v. 34, n. 9, p. 1355-62, Oct 2009.

LAMBERT, D. M.; FOWLER, C. J. The endocannabinoid system: drug targets, lead compounds, and potential therapeutic applications. **J Med Chem,** v. 48, n. 16, p. 5059-87, Aug 2005.

LEDOUX, J. (1998). **O cérebro emocional. Os misteriosos alicerces da vida emocional**. Rio de Janeiro: Objetiva.

LEDOUX, J. E. Emotion: clues from the brain. **Annu Rev Psychol**, v. 46, p. 209-35, 1995.

LEDOUX, J. The emotional brain, fear, and the amygdala.**Cell Mol Neurobiol,** v. 23, n. 4-5, p. 727-38, Oct 2003. ISSN 0272-4340.

LENNARTSSON, A. K.; JONSDOTTIR, I. H. Prolactin in response to acute psychosocial stress in healthy men and women.**Psychoneuroendocrinology,** v. 36, n. 10, p. 1530-9, Nov 2011.

LIBET, B.; GLEASON, C. A.The human locus coeruleus and anxiogenesis.**Brain Res,** v. 634, n. 1, p. 178-80, Jan 1994.

LIEBOWITZ, M. R.; GORMAN, J. M.; FYER, A. J.; LEVITT, M.; DILLON, D.; LEVY, G.; APPLEBY, L.; ANDERSON, S.; PALIJ, M.; DAVIES, S.; KLEIN, D.F. Lactate provocation of panic attacks: biochemical and physiological findings. **Arch. Gen. Psychiatry**, Chicago, v. 42, p. 709–719, 1985.

LIN, D.; PARSONS, L. H. Anxiogenic-like effect of serotonin(1B) receptor stimulation in the rat elevated plus-maze. **Pharmacol Biochem Behav,** v. 71, n. 4, p. 581-7, Apr 2002.

LISTER, R. G. The use of a plus-maze to measure anxiety in the mouse.**Psychopharmacology (Berl),** v. 92, n. 2, p. 180-5, 1987.

LOI, V. et al. Sumatriptan and panic-like symptoms. **Am J Psychiatry,** v. 153, n. 11, p. 1505, Nov 1996.

LUCAS. In: **BÍBLIA SAGRADA**. Tradução: STORIOLO, IVO; BALANCIN, EUCLIDES MARTINS. São Paulo: Paulus, 1990.

LUDWIG, M. et al. The active role of dendrites in the regulation of magnocellular neurosecretory cell behavior.**Prog Brain Res,** v. 139, p. 247-56, 2002.

MACLEAN, P. D. (1949). In: FINGER, S. **Origins of Neuroscience. A History of Exploration into Brain Function**. New York: Oxford University Press, 1994. p 288-289.

MAILLEUX, P.; VANDERHAEGHEN, J. J. Distribution of neuronal cannabinoid receptor in the adult rat brain: a comparative receptor binding radioautography and in situ hybridization histochemistry. **Neuroscience,** v. 48, n. 3, p. 655-68, 1992.

MALLERET, G. et al. 5-HT1B receptor knock-out mice exhibit increased exploratory activity and enhanced spatial memory performance in the Morris water maze. **J Neurosci,** v. 19, n. 14, p. 6157-68, Jul 1999.

MANTELLA, R. C. et al. Enhanced corticosterone concentrations and attenuated Fos expression in the medial amygdala of female oxytocin knockout mice exposed to psychogenic stress. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol,** v. 287, n. 6, p. R1494-504, Dec 2004.

MARTINS, A. P.; MARRAS, R. A.; GUIMARÃES, F. S. Anxiogenic effect of corticotropin-releasing hormone in the dorsal periaqueductal grey.**Neuroreport,** v. 8, n. 16, p. 3601-4, Nov 1997.

MAURA, G.; RAITERI, M. Cholinergic terminals in rat hippocampus possess 5-HT1B receptors mediating inhibition of acetylcholine release. **Eur J Pharmacol,** v. 129, n. 3, p. 333-7, Oct 1986.

MCNAIR, D. M. et al. Simulated public speaking as a model of clinical anxiety. **Psychopharmacology (Berl),** v. 77, n. 1, p. 7-10, 1982.

MIDDLEMISS, D. N.; BREMER, M. E.; SMITH, S. M.A pharmacological analysis of the 5-HT receptor mediating inhibition of 5-HT release in the guinea-pig frontal cortex.**Eur J Pharmacol,** v. 157, n. 1, p. 101-7, Nov 1988.

MIDDLEMISS, D. N.; HUTSON, P. H.The 5-HT1B receptors.**Ann N Y Acad Sci,** v. 600, p. 132-47; discussion 347-48, 1990.

MILLAN, M. J.; PERRIN-MONNEYRON, S. Potentiation of fluoxetine-induced penile erections by combined blockade of 5-HT1A and 5-HT1B receptors. **Eur J Pharmacol,** v. 321, n. 3, p. R11-3, Mar 1997.

MOBBS, D. et al. When fear is near: threat imminence elicits prefrontal-periaqueductal gray shifts in humans. **Science,** v. 317, n. 5841, p. 1079-83, Aug 2007.

MOREIRA, F. A.; WOTJAK, C. T. Cannabinoids and anxiety. **Curr Top Behav Neurosci,** v. 2, p. 429-50, 2010.

MUNRO, C. A. et al. Hormone responses to social stress in abstinent alcohol-dependent subjects and social drinkers with no history of alcohol dependence. **Alcohol Clin Exp Res,** v. 29, n. 7, p. 1133-8, Jul 2005. ISSN 0145-6008. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16046867 >.

MURAKI, I.; INOUE, T.; KOYAMA, T. Effect of co-administration of the selective 5-HT1A receptor antagonist WAY 100,635 and selective 5-HT1B/1D receptor antagonist GR 127,935 on anxiolytic effect of citalopram in conditioned fear stress in the rat. **Eur J Pharmacol,** v. 586, n. 1-3, p. 171-8, May 2008.

MUTTI, A. et al. Endocrine effects of psychological stress associated with neurobehavioral performance testing. **Life Sci,** v. 44, n. 24, p. 1831-6, 1989.

NASHOLD, B. S.; WILSON, W. P.; SLAUGHTER, D. G. Sensations evoked by stimulation in the midbrain of man.**J Neurosurg,** v. 30, n. 1, p. 14-24, Jan 1969.

NEUMANN, I. D. et al. Brain oxytocin inhibits the (re)activity of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in male rats: involvement of hypothalamic and limbic brain regions. **Regul Pept,** v. 96, n. 1-2, p. 31-8, Dec 2000.

NITSCHKE, J. B. et al. Functional neuroanatomy of aversion and its anticipation. **Neuroimage,** v. 29, n. 1, p. 106-16, Jan 2006.

NOGUEIRA, R. L.; GRAEFF, F. G. 5-HT mediation of the antiaversive effect of isamoltane injected into the dorsal periaqueductal grey.**Behav Pharmacol,** v. 2, n. 1, p. 73-77, Feb 1991.

NOGUEIRA, R. L.; GRAEFF, F. G. Role of 5-HT receptor subtypes in the modulation of dorsal periaqueductal gray generated aversion.**Pharmacol Biochem Behav,** v. 52, n. 1, p. 1-6, Sep 1995.

NORRIS, H. The action of sedatives on brain stem oculomotor systems in man.**Neuropharmacology,** v. 10, n. 21, p. 181-91, Mar 1971.

NUTT, D. J.; MALIZIA, A. L. New insights into the role of the GABA(A)-benzodiazepine receptor in psychiatric disorder. **Br J Psychiatry,** v. 179, p. 390-6, Nov 2001.

OLIVIER, B. et al. Serotonergic modulation of social interactions in isolated male mice. **Psychopharmacology (Berl),** v. 97, n. 2, p. 154-6, 1989.

PALMA, S. M.; GUIMARÃES, F. S.; ZUARDI, A. W. Anxiety induced by simulated public speaking and stroop color word test in healthy subjects: effects of different trait-anxiety levels. **Braz J Med Biol Res,** v. 27, n. 12, p. 2895-902, Dec 1994.

PAPEZ, J. W. (1937). In: FINGER, S. **Origins of Neuroscience. A History of Exploration into Brain Function**. New York: Oxford University Press, 1994. p 287-288.

PARENT, A.; DESCARRIES, L.; BEAUDET, A. Organization of ascending serotonin systems in the adult rat brain. A radioautographic study after intraventricular administration of [3H]5-hydroxytryptamine. **Neuroscience,** v. 6, n. 2, p. 115-38, 1981.

PARENTE, A. C. et al. Subjective and neurovegetative changes in healthy volunteers and panic patients performing simulated public speaking. **Eur Neuropsychopharmacol,** v. 15, n. 6, p. 663-71, Dec 2005.

PEREIRA, M. E. C. O Conceito de Ansiedade. In: HETEM, L. A. B.; GRAEFF, F. G. **Transtornos de ansiedade**. São Paulo: Atheneu, p 3-28, 2004.

PERRY, C. M.; MARKHAM, A. Sumatriptan. An updated review of its use in migraine.**Drugs,** v. 55, n. 6, p. 889-922, Jun 1998.

PETRACCA, A. et al. Treatment of generalized anxiety disorder: preliminary clinical experience with buspirone. **J Clin Psychiatry,** v. 51 Suppl, p. 31-9, Sep 1990.

PETROVIC, P. et al. Oxytocin attenuates affective evaluations of conditioned faces and amygdala activity. **J Neurosci,** v. 28, n. 26, p. 6607-15, Jun 2008.

PETTIJOHN, T. F. Attachment and separation distress in the infant guinea pig.**Dev Psychobiol,** v. 12, n. 1, p. 73-81, Jan 1979.

PHILLIPS, R. G.; LEDOUX, J. E. Differential contribution of amygdala and hippocampus to cued and contextual fear conditioning.**Behav Neurosci,** v. 106, n. 2, p. 274-85, Apr 1992.

PIAN, K. L. et al. Sumatriptan (5-HT1D receptor agonist) does not exacerbate symptoms in obsessive compulsive disorder. **Psychopharmacology (Berl),** v. 140, n. 3, p. 365-70, Dec 1998.

PICCIOTTO, M. R.; BRUNZELL, D. H.; CALDARONE, B. J. Effect of nicotine and nicotinic receptors on anxiety and depression. **Neuroreport,** v. 13, n. 9, p. 1097-106, Jul 2002.

PINESSI, L. et al. Abnormal 5-HT1D receptor function in cluster headache: a neuroendocrine study with sumatriptan. **Cephalalgia,** v. 23, n. 5, p. 354-60, Jun 2003.

PIÑEYRO, G.; BLIER, P. Autoregulation of serotonin neurons: role in antidepressant drug action. **Pharmacol Rev,** v. 51, n. 3, p. 533-91, Sep 1999.

PITTMAN, Q. J.; BLUME, H. W.; RENAUD, L. P. Connections of the hypothalamic paraventricular nucleus with the neurohypophysis, median eminence, amygdala, lateral septum and midbrain periaqueductal gray: an electrophysiological study in the rat. **Brain**

Res, v. 215, n. 1-2, p. 15-28, Jun 1981.

PONTINERI, R. **Leitores e Leituras de Clarice Lispector**. São Paulo: Hedra, 2004. p 205.

PRATT, J. A. The neuroanatomical basis of anxiety.**Pharmacol Ther,** v. 55, n. 2, p. 149-81, 1992.

PROVÉRBIOS. In: **BÍBLIA SAGRADA**. Tradução: STORIOLO, IVO; BALANCIN, EUCLIDES MARTINS. São Paulo: Paulus, 1990.

PYCOCK, C. J.; HORTON, R. W.; CARTER, C. J. Interactions of 5-hydroxytryptamine and gamma-aminobutyric acid with dopamine.**Adv Biochem Psychopharmacol,** v. 19, p. 323-41, 1978.

RAMBOZ, S.et al. 5-HT1B receptor knock out--behavioral consequences. **Behav Brain Res,** v. 73, n. 1-2, p. 305-12, 1996.

RIAD, M. et al. Somatodendritic localization of 5-HT1A and preterminal axonal localization of 5-HT1B serotonin receptors in adult rat brain. **J Comp Neurol,** v. 417, n. 2, p. 181-94, Feb 2000.

ROBICHAUD, R. C.; SLEDGE, K. L. The effects of p-chlorophenylalanine on experimentally induced conflict in the rat. **Life Sci,** v. 8, n. 17, p. 965-9, Sep 1969.

ROCCA, P. et al. Paroxetine efficacy in the treatment of generalized anxiety disorder. **Acta Psychiatr Scand,** v. 95, n. 5, p. 444-50, May 1997.

RODGERS, R. J. et al. Animal models of anxiety: an ethological perspective. **Braz J Med Biol Res,** v. 30, n. 3, p. 289-304, Mar 1997.

ROHRER, T. et al. The stress-, but not corticotropin-releasing hormone-induced activation of the pituitary-adrenal axis in man is blocked by alprazolam. **Horm Metab Res,** v. 26, n. 4, p. 200-6, Apr 1994.

SARI, Y.et al. Cellular and subcellular localization of 5-hydroxytryptamine1B receptors in the rat central nervous system: immunocytochemical, autoradiographic and lesion studies. **Neuroscience,** v. 88, n. 3, p. 899-915, 1999.

SARI, Y.et al. Light and electron microscopic immunocytochemical visualization of 5-HT1B receptors in the rat brain. **Brain Res,** v. 760, n. 1-2, p. 281-6, Jun 1997.

SAUDOU, F. et al. Enhanced aggressive behavior in mice lacking 5-HT1B receptor. **Science,** v. 265, n. 5180, p. 1875-8, Sep 1994.

SCHENBERG, L. C. et al. A panic attack-like unusual stress reaction.**Horm Behav,** v. 54, n. 5, p. 584-91, Nov 2008.

SCHÜTZ, M. T.; DE AGUIAR, J. C.; GRAEFF, F. G. Anti-aversive role of serotonin in the dorsal periaqueductal grey matter.**Psychopharmacology (Berl),** v. 85, n. 3, p. 340-5, 1985.

SHARP, T. et al. Pharmacological characterization of 8-OH-DPAT-induced inhibition of rat hippocampal 5-HT release in vivo as measured by microdialysis. **Br J Pharmacol,** v. 98, n. 3, p. 989-97, Nov 1989.

SHEEHAN, D. V. et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. **J Clin Psychiatry,** v. 59 Suppl 20, p. 22-33;quiz 34-57, 1998.

SHEEHAN, D. V. et al. The relative efficacy of buspirone, imipramine and placebo in panic disorder: a preliminary report. **Pharmacol Biochem Behav,** v. 29, n. 4, p. 815-7, Apr 1988.

SHEEHAN, D.V. et al. Is buspirone effective for panic disorder? **J Clin Psychopharmacol,** v. 10, n. 1, p. 3-11, Feb 1990.

SILVA, M.et al. Opposite effects of nefazodone in two human models of anxiety. **Psychopharmacology (Berl),** v. 156, n. 4, p. 454-60, Aug 2001.

SOARES, V. E. P. et al. Intra-dorsal periaqueductal gray administration of cannabidiol blocks panic-like response by activating 5-HT1A receptors. **Behav Brain Res,** v. 213, n. 2, p. 225-9, Dec 2010.

SOLYOM, L. Controlling panic attacks with fenfluramine. **Am J Psychiatry,** v. 151, n. 4, p. 621-2, Apr 1994.

SØREN KIERKEGAARD. **Begrebet Angest**, 1884.Traduzido por JEANETTE KNOX.The concept of anxiety. Macon, GA.: Mercer University Press,1 ed, c2008.

SPIELBERGER, C. D.; GORSUCH, R. I.; LUSHENE, R. E. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory.**Consulting Psychologists Press**, Palo Alto, 1970.

STEIMER, T. The biology of fear- and anxiety-related behaviors.**Dialogues Clin Neurosci,** v. 4, n. 3, p. 231-49, Sep 2002.

STEIN, D. J. et al. Single photon emission computed tomography of the brain with Tc-99m HMPAO during sumatriptan challenge in obsessive-compulsive disorder: investigating the functional role of the serotonin auto-receptor. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry,** v. 23, n. 6, p. 1079-99, Aug 1999.

STEIN, M. B.; WALKER, J. R.; FORDE, D. R. Public-speaking fears in a community sample. Prevalence, impact on functioning, and diagnostic classification.**Arch Gen Psychiatry,** v. 53, n. 2, p. 169-74, Feb 1996.

STEIN, M. B.; WALKER, J. R.; FORDE, D. R. Setting diagnostic thresholds for social phobia: considerations from a community survey of social anxiety. **Am J Psychiatry,** v. 151, n. 3, p. 408-12, Mar 1994.

STEINBUSCH, H. W. Distribution of serotonin-immunoreactivity in the central nervous system of the rat-cell bodies and terminals. **Neuroscience,** v. 6, n. 4, p. 557-618, 1981.

STERN, L.; ZOHAR, J.; HENDLER, T.; IANCO, I.; SASSON, Y. The potential role of 5-HT1D receptors in the pathophysiology and treatment of obsessive compulsive disorder. **CNS Spectrums**, 3, 46–49, 1998b.

STERN, L. et al. Treatment of severe, drug resistant obsessive compulsive disorder with the 5HT1D agonist sumatriptan. **Eur Neuropsychopharmacol,** v. 8, n. 4, p. 325-8, Dec 1998.

STEWART, W.; BRESLAU, N.; KECK, P. E. Comorbidity of migraine and panic disorder.**Neurology,** v. 44, n. 10 Suppl 7, p. S23-7, Oct 1994.

TATARCZYŃSKA, E.et al. Effects of a selective 5-HT1B receptor agonist and antagonists in animal models of anxiety and depression. **Behav Pharmacol,** v. 15, n. 8, p. 523-34, Dec 2004.

TFELT-HANSEN, P.; DE VRIES, P.; SAXENA, P. R. Triptans in migraine: a comparative review of pharmacology, pharmacokinetics and efficacy. **Drugs,** v. 60, n. 6, p. 1259-87, Dec 2000.

THIÉBOT, M. H.; JOBERT, A.; SOUBRIÉ, P. Chlordiazepoxide and GABA injected into raphé dorsalis release the conditioned behavioural suppression induced in rats by a conflict procedure without nociceptive component. **Neuropharmacology,** v. 19, n. 7, p. 633-41, Jul 1980.

TREIT, D. Animal models for the study of anti-anxiety agents: a review. **Neurosci Biobehav Rev,** v. 9, n. 2, p. 203-22, 1985.

TYE, N. C.; EVERITT, B. J.; IVERSEN, S. D. 5-Hydroxytryptamine and punishment.**Nature,** v. 268, n. 5622, p. 741-3, Aug 1977.

UHART, M. et al. Hormonal responses to psychological stress and family history of alcoholism. **Neuropsychopharmacology,** v. 31, n. 10, p. 2255-63, Oct 2006.

UMEZU, T. Effects of psychoactive drugs in the Vogel conflict test in mice. **Jpn J Pharmacol,** v. 80, n. 2, p. 111-8, Jun 1999.

VAN DE KAR, L. D.; LORENS, S. A. Differential serotonergic innervation of individual hypothalamic nuclei and other forebrain regions by the dorsal and median midbrain raphe nuclei.**Brain Res,** v. 162, n. 1, p. 45-54, Feb 1979.

VOGEL, J. R.; BEER, B.; CLODY, D. E.A simple and reliable conflict procedure for testing anti-anxiety agents.**Psychopharmacologia,** v. 21, n. 1, p. 1-7, 1971.

WEISKRANTZ, L. Behavioral changes associated with ablation of the amygdaloid complex in monkeys. **J Comp Physiol Psychol,** v. 49, n. 4, p. 381-91, Aug 1956.

WHALE, R.; COWEN, P. J. Sumatriptan lowers plasma prolactin in healthy female volunteers. **Psychopharmacology (Berl),** v. 137, n. 2, p. 203-4, May 1998.

WILLOUGHBY, J. O.; BLESSING, W. W. Origin of serotonin innervation of the arcuate and ventromedial hypothalamic region.**Brain Res,** v. 418, n. 1, p. 170-3, Aug 1987.

WING, Y. K. et al. Paroxetine treatment and the prolactin response to sumatriptan. **Psychopharmacology (Berl),** v. 124, n. 4, p. 377-9, Apr 1996.

WINSLOW, J. T.; INSEL, T. R. Infant rat separation is a sensitive test for novel anxiolytics. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry,** v. 15, n. 6, p. 745-57, 1991.

WISE, C. D.; BERGER, B. D.; STEIN, L. Benzodiazepines: anxiety-reducing activity by reduction of serotonin turnover in the brain. **Science,** v. 177, n. 44, p. 180-3, Jul 1972.

YADID, G. et al. Endogenous serotonin stimulates striatal dopamine release in conscious rats. **J Pharmacol Exp Ther,** v. 270, n. 3, p. 1158-65, Sep 1994.

YAN, Q. S.; YAN, S. E. Activation of 5-HT(1B/1D) receptors in the mesolimbic dopamine system increases dopamine release from the nucleus accumbens: a microdialysis study. **Eur J Pharmacol,** v. 418, n. 1-2, p. 55-64, Apr 2001.

YONKERS, K. A. et al. Factors predicting the clinical course of generalised anxiety disorder. Br J Psychiatry, v. 176, p. 544-9, Jun 2000.

ZHUANG, X. et al. Altered emotional states in knockout mice lacking 5-HT1A or 5-HT1B receptors. **Neuropsychopharmacology,** v. 21, n. 2 Suppl, p. 52S-60S, Aug 1999.

ZOCCOLA, P. M.; DICKERSON, S. S.; ZALDIVAR, F. P. Rumination and cortisol responses to laboratory stressors.**Psychosom Med,** v. 70, n. 6, p. 661-7, Jul 2008.

ZOHAR, J. Is 5-HT1D involved in obsessive-compulsive disorder? **Eur. Neuropsychopharmacol**, Amsterdam, 6, 55, 1996.

ZUARDI, A. W.; COSME, R. A.; GRAEFF, F. G.; GUIMARÃES F. S. Effects of ipsapirone and cannabidiol on human experimental anxiety. **J Psychopharmacology**, 7: 82-88, 1993.

ZUARDI, A. W.; KARNIOL, I. G. Estudo transcultural de uma escala de auto avaliação para estados subjetivos. **J. Bras. Psiquiatria**, Rio de Janeiro, v. 131, p. 403-406, 1981.

APÊNDICE

APÊNDICE A - CARTAZ DE DIVULGAÇÃO DO PROJETO

VOLUNTÁRIOS PARA PARTICIPAREM DE ESTUDO FMRP-USP AVALIANDO O EFEITO DO SUMATRIPTANO NA ANSIEDADE

•Os voluntários devem ser do sexo masculino, ter entre 18 e 45 anos, não possuir problema de saúde ou transtorno mental e ter, no mínimo, ensino fundamental completo;

•Haverá ajuda de custo aos voluntários.

Interessados em participar da pesquisa entrar em contato com *Marcos* através de e-mail:

pesq.voluntario@yahoo.com.br

ANEXOS

ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

www.hcrp.fmrp.usp.br

USP - RIBEIRÃO

Ribeirão Preto, 10 de novembro de 2009

Ofício nº 3736/2009
CEP/MGV

Prezados Senhores,

O trabalho intitulado **"EFEITO DO SUMATRIPTANO NO TESTE DA SIMULAÇÃO DE FALAR EM PÚBLICO"** foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 298ª Reunião Ordinária realizada em 09/11/2009 e enquadrado na categoria: **APROVADO, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido,** de acordo com o Processo HCRP nº 7895/2009.

Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (IGH-GCP), bem como a Resolução nº 196/96 CNS/MS.

Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa.

Atenciosamente.

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

Ilustríssimos Senhores
MARCOS GONÇALVES DE REZENDE
PROFª DRª CRISTINA MARTA DEL-BEN (Orientadora)
Depto. de Neurociências e Ciências do Comportamento

Comitê de Ética em Pesquisa HCRP e FMRP-USP - Campus Universitário
FWA – 0000 2733; IRB – 0000 2186 e Registro SISNEP/CONEP nº 4
Fone (16) 3602-2228 - E-mail : cep@hcrp.fmrp.usp.br
Monte Alegre 14048-900 Ribeirão Preto SP

ANEXO B – INFORMAÇÕES, POR E-MAIL, SOBRE O PROCEDIMENTO

Título do projeto **Efeito do Sumatriptano na Ansiedade**

1 Do que se trata este projeto?

Serotonina é uma substância importante do cérebro, ela está envolvida no seu funcionamento normal, bem como na ansiedade e na depressão. Nós estamos desenvolvendo maneiras de observar como a serotonina funciona no cérebro. Nós pretendemos fazer isso avaliando o efeito de uma medicação, o sumatriptano, sobre a ansiedade induzida em voluntários sadios.

2 O que está envolvido em participar deste estudo?

Nós precisaremos ver você em duas ocasiões. Na primeira, nós confirmaremos se você pode participar do estudo, fazendo algumas questões sobre a sua saúde, realizando um exame físico e uma entrevista para avaliar sua saúde mental. Nós também explicaremos detalhadamente todos os procedimentos envolvidos neste estudo.

Quando seus exames estiverem prontos, nós o convidaremos para a segunda visita. Nesta ocasião, você deverá preencher uma escala para nos dizer como você está se sentindo naquele momento, marcando um ponto numa linha de 10 cm. Esta escala é bastante simples, mas nós faremos um treinamento antes de iniciarmos os procedimentos.

Você deverá tomar um comprimido que pode ser placebo ou uma medicação chamada sumatriptano na dose de 50 ou 100 mg. Nós precisamos esperar cerca de 2 horas para que esta medicação atinja os níveis desejados no seu sangue. Durante este período, você permanecerá em um ambiente tranqüilo e em repouso, mas não poderá dormir.

Nós coletaremos amostras de seu sangue para dosar hormônios que são influenciados pela ansiedade e também pela medicação que você poderá tomar. Avaliaremos sua pressão arterial, pulso e o suor de sua pele. Geralmente, quando as pessoas ficam nervosas, as mãos ficam suadas. Por isso vamos verificar o suor da sua pele, através de um aparelho específico.

Essas medidas serão realizadas antes e após a realização de uma tarefa de ansiedade, que tem duração de 4 minutos. Serão realizadas medidas até uma hora após a tarefa.

Como o estudo é duplo-cego, nem você nem o avaliador saberão o que estará sendo ingerido.

Se você tiver interesse lhe convidaremos para participar de outros projetos experimentais.

3 O que é o sumatriptano?

O sumatriptano é um medicamento utilizado na prática clínica para tratar migrânea (um tipo de enxaqueca), em doses que variam de 25 a 100 mg por dia. Esta medicação é bastante segura, mas, excepcionalmente, alguns efeitos colaterais como sensação de formigamento, calor, rubor, tontura, sonolência, e náusea, podem ocorrer. Quando ocorrem, esses sintomas costumam ser leves e transitórios.

Para obter resultados significativos, nós só poderemos lhe dizer se você tomou sumatriptano ou placebo no final dos procedimentos. Se você receber sumatriptano, você poderá recebê-lo na dose de 50 ou de 100 mg.

4 Quais são os riscos envolvidos em participar deste estudo e quais são os cuidados que se deve tomar?

Não existem relatos de efeitos colaterais graves com o sumatriptano. Você pode se sentir desconfortável se tiver um dos efeitos colaterais descritos acima. Para diminuir as chances de intercorrências, haverá sempre um médico disponível. Ao final da sessão experimental, nós verificaremos como você está se sentindo, providenciaremos um lanche e o observaremos por alguns minutos. Você será liberado para ir embora apenas quando se sentir completamente bem. Caso haja necessidade, nós providenciaremos transporte.
Nós solicitamos que você não faça uso de bebidas alcoólicas 48 horas antes dos procedimentos. Todo o procedimento será supervisionado.
Embora não sejam esperados efeitos colaterais, nós pedimos que você não faça nenhuma tarefa que exija sua completa atenção até o dia seguinte.

6 Há alguma razão que seria um impedimento para participar deste estudo?

As seguintes condições seriam impeditivas para a participação neste estudo:

- Se você tem ou já teve alguma doença grave, seja física ou mental
- Se você tem qualquer problema cardíaco ou pressão sanguinea alta
- Se você estiver tomando medicações
- Se você participou de algum projeto de pesquisa que envolveu uso de drogas nos últimos 30 dias
- Se você tem ou já teve reações alérgicas a medicações
- Se você usa **mais do que 20 unidades de bebida alcoólica por semana** (uma lata de 330 ml de cerveja = 1 unidade, 1 copo de vinho = 1 unidade); se toma **mais do que 6 xícaras de café por dia**; se **fuma mais do que 10 cigarros por dia**; se usa drogas como maconha e cocaína. Estas medidas são tomadas para a sua segurança e conforto e pela possibilidade de interferência nos resultados
- Se faz uso de substâncias psicoativas como maconha e cocaína

Para a sua segurança, é fundamental que você nos diga a respeito de qualquer problema de saúde que você possa ter, sobre uso de medicações e se um dos critérios acima se aplica a você.

7 É possível desistir do estudo?

Você terá pelo menos 24 horas para pensar se você realmente quer participar deste estudo. Se você não quiser participar, tal decisão não lhe trará nenhum tipo de prejuízo. Caso você decida participar, você terá total liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento no transcorrer da pesquisa e deixar de participar do estudo.
Nós também nos comprometemos a fornecer informações atualizadas sobre o estudo e a esclarecer qualquer dúvida que surja no transcorrer do procedimento, ainda que isso possa afetar sua vontade de continuar participando. Da mesma forma, nós garantimos que seu nome será mantido em sigilo e que todas as informações fornecidas serão mantidas sob caráter confidencial.

8 Existe algum telefone para contato?

Você pode entrar em contato conosco pelo telefone 16 3602-2607, em horário comercial. Nas 24 horas subseqüentes ao seu procedimento, você poderá entrar em contato com um médico da nossa equipe, caso você necessite, através de um número de telefone celular que lhe será fornecido ao final dos procedimentos.

ANEXO C – INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK (BDI)

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, faça um círculo em torno do número (0, 1, 2 ou 3) diante da afirmação, em cada grupo, que descreve melhor a maneira como você tem se sentido nesta semana, incluindo hoje. Se várias afirmações num grupo parecerem se aplicar igualmente bem, faça um círculo em cada uma. Tome o cuidado de ler todas as afirmações, em cada grupo, antes de fazer a sua escolha.

1. 0 Não me sinto triste.
1 Eu me sinto triste.
2 Estou sempre triste e não consigo sair disso.
3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.

2. 0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro.
1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro.
2 Acho que nada tenho a esperar.
3 Acho o futuro sem esperança e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar.

3. 0 Não me sinto um fracasso.
1 Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum.
2 Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos.
3 Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso.

4. 0 Tenho tanto prazer em tudo como antes.
1 Não sinto mais prazer nas coisas como antes.
2 Não encontro um prazer real em mais nada.
3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo.

5. 0 Não me sinto especialmente culpado.
1 Eu me sinto culpado às vezes.
2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo.
3 Eu me sinto sempre culpado.

6. 0 Não acho que esteja sendo punido.
1 Acho que posso ser punido.
2 Creio que vou ser punido.
3 Acho que estou sendo punido.

7. 0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo.
1 Estou decepcionado comigo mesmo.
2 Estou enojado de mim.
3 Eu me odeio.

8. 0 Não me sinto de qualquer modo pior que os outros.
1 Sou crítico em relação a mim devido a minhas fraquezas ou meus erros.
2 Eu me culpo sempre por minhas falhas.
3 Eu me culpo por tudo de mal que acontece.

9. 0 Não tenho quaisquer idéias de me matar.
1 Tenho idéias de me matar, mas não as executaria.
2 Gostaria de me matar.
3 Eu me mataria se tivesse oportunidade.

10. 0 Não choro mais que o habitual.
1 Choro mais agora do que costumava.
2 Agora, choro o tempo todo.
3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo mesmo que o queira.

11. 0 Não sou mais irritado agora do que já fui.
1 Fico molestado ou irritado mais facilmente do que costumava.
2 Atualmente me sinto irritado o tempo todo.
3 Absolutamente não me irrito com as coisas que costumavam irritar-me.

12. 0 Não perdi o interesse nas outras pessoas.
1 Interesso-me menos do que costumava pelas outras pessoas.
2 Perdi a maior parte do meu interesse nas outras pessoas.
3 Perdi todo o meu interesse nas outras pessoas.

13. 0 Tomo decisões mais ou menos tão bem como em outra época.
1 Adio minhas decisões mais do que costumava.
2 Tenho maior dificuldade em tomar decisões do que antes.
3 Não consigo mais tomar decisões.

14. 0 Não sinto que minha aparência seja pior do que costumava ser.
1 Preocupo-me por estar parecendo velho ou sem atrativos.
2 Sinto que há mudanças permanentes em minha aparência que me fazem parecer sem atrativos.
3 Considero-me feio.

15. 0 Posso trabalhar mais ou menos tão bem quanto antes.
1 Preciso de um esforço extra para começar qualquer coisa.
2 Tenho de me esforçar muito até fazer qualquer coisa.
3 Não consigo fazer nenhum trabalho.

16. 0 Durmo tão bem quanto de hábito.
1 Não durmo tão bem quanto costumava.
2 Acordo uma ou duas horas mais cedo do que de hábito e tenho dificuldade para voltar a dormir.
3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e tenho dificuldade para voltar a a dormir.

17. 0 Não fico mais cansado que de hábito.
1 Fico cansado com mais facilidade do que costumava.
2 Sinto-me cansado ao fazer quase qualquer coisa.
3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.

18. 0 Meu apetite não está pior do que de hábito.
1 Meu apetite não é tão bom quanto costumava ser.
2 Meu apetite está muito pior agora.
3 Não tenho mais nenhum apetite.

19. 0 Não perdi muito peso, se é que perdi algum ultimamente.
1 Perdi mais de 2,5 Kg.
2 Perdi mais de 5,0 Kg.
3 Perdi mais de 7,5 Kg.

Estou deliberadamente tentando perder peso, comendo menos: SIM ( ) NÃO ( )

20. 0 Não me preocupo mais que o de hábito com minha saúde.
1 Preocupo-me com problemas físicos como dores e aflições ou perturbações no estômago ou prisão de ventre.
2 Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa que não isso.
3 Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em outra coisa.

21. 0 Não tenho observado qualquer mudança recente em meu interesse sexual.
1 Estou menos interessado por sexo que costumava.
2 Estou bem menos interessado em sexo atualmente.
3 Perdi completamente o interesse por sexo.

ANEXO D – INVENTÁRIO DE ANSIEDADE DE BECK (BAI)

Abaixo está uma lista de sintomas de ansiedade. Por favor, leia cuidadosamente cada item da lista. Identifique o quanto você tem sido incomodado por cada sintoma **durante a última semana, incluindo hoje**, colocando um "X" no espaço correspondente, na mesma linha de cada sintoma.

	Absolutamente não	**Levemente** Não me incomodou muito	**Moderadamente** Foi desagradável mas pude suportar	**Gravemente** Dificilmente pude suportar
1. Dormência ou formigamento				
2. Sensação de calor				
3. Tremores nas pernas				
4. Incapaz de relaxar				
5. Medo de que aconteça o pior				
6. Atordoado ou tonto				
7. Palpitação ou aceleração do coração				
8. Sem equilíbrio				
9. Aterrorizado				
10. Nervoso				
11. Sensação de sufocação				
12. Tremores nas mãos				
13. Trêmulo				
14. Medo de perder o controle				
15. Dificuldade de respirar				
16. Medo de morrer				
17. Assustado				
18. Indigestão ou desconforto no abdômen				
19. Sensação de desmaio				
20. Rosto afogueado				
21. Suor (não devido ao calor)				

ANEXO E - INVENTÁRIOS DE ANSIEDADE TRAÇO – ESTADO (IDATE-T)

Leia cada pergunta e faça um círculo ao redor do número à direita que melhor indicar como você geralmente se sente. Não gaste muito tempo numa única afirmação, mas tente dar a resposta que mais se aproximar de como você se sente geralmente.

AVALIAÇÃO:

Quase nunca.....1 As vezes.....2
Freqüentemente.....3 Quase sempre.....4

1.	Sinto-me bem	1	2	3	4
2.	Canso-me facilmente	1	2	3	4
3.	Tenho vontade de chorar	1	2	3	4
4.	Gostaria de poder ser tão feliz quanto os outros parecem ser	1	2	3	4
5.	Perco oportunidades porque não consigo tomar decisões rapidamente	1	2	3	4
6.	Sinto-me descansado (a)	1	2	3	4
7.	Sinto-me calmo (a), ponderado (a) e senhor (a) de mim mesmo	1	2	3	4
8.	Sinto que as dificuldades estão se acumulando de tal forma que não as consigo resolver	1	2	3	4
9.	Preocupo-me demais com coisas sem importância	1	2	3	4
10.	Sou feliz	1	2	3	4
11.	Deixo-me afetar muito pelas coisas	1	2	3	4
12.	Não tenho muita confiança em mim mesmo (a)	1	2	3	4
13.	Sinto-me seguro (a)	1	2	3	4
14.	Evito ter que enfrentar crises ou problemas	1	2	3	4
15.	Sinto-me deprimido (a)	1	2	3	4
16.	Estou satisfeito (a)	1	2	3	4
17.	As vezes ideias sem importância me entram na cabeça e ficam me preocupando	1	2	3	4
18.	Levo os desapontamentos tão a sério que não consigo tirá-los da cabeça	1	2	3	4
19.	Sou uma pessoa estável	1	2	3	4
20.	Fico tenso (a) e perturbado (a) quando penso em meus problemas do momento	1	2	3	4

ANEXO F – ESCALA ANALÓGICA VISUAL DO HUMOR (VAMS)

INSTRUÇÕES: Avalie como você se sente agora em relação aos itens abaixo e marque cada linha com um traço vertical no ponto que melhor descreve seus sentimentos. O centro de cada linha indica como você habitualmente se encontra e as extremidades indicam o máximo de cada condição.

Alerta	_____	Sonolento
Calmo	_____	Agitado
Forte	_____	Fraco
Confuso	_____	Com idéias claras
Ágil	_____	Desajeitado
Apático	_____	Dinâmico
Satisfeito	_____	Insatisfeito
Preocupado	_____	Tranquilo
Raciocínio difícil	_____	Perspicaz
Tenso	_____	Relaxado
Atento	_____	Distraído
Incapaz	_____	Capaz
Alegre	_____	Triste
Hostil	_____	Amistoso
Interessado	_____	Desinteressado
Retraído	_____	Sociável

ANEXO G – ESCALA DOS SINTOMAS SOMÁTICOS

INSTRUÇÕES: Avalie como você se sente agora em relação aos itens abaixo, e faça um círculo ao redor do número que melhor expresse este seu estado atual.

	NADA	MUITO POUCO	POUCO	MODERA-DAMENTE	MUITO	EXTRE-MAMENTE
	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
01. Cansado (a)	0	1	2	3	4	5
02. Fraco (a)	0	1	2	3	4	5
03. Letárgico (a)	0	1	2	3	4	5
04. Com dor ou peso na cabeça	0	1	2	3	4	5
05. Com tensão muscular	0	1	2	3	4	5
06. Com temor	0	1	2	3	4	5
07. Com fome	0	1	2	3	4	5
08. Com sede	0	1	2	3	4	5
09. Com dificuldade de coordenação	0	1	2	3	4	5
10. Suando	0	1	2	3	4	5
11. Com palpitação	0	1	2	3	4	5
12. Com dificuldade de respirar	0	1	2	3	4	5
13. Agitado (a)	0	1	2	3	4	5
14. Com vontade de urinar	0	1	2	3	4	5
15. Com náusea ou mal-estar gástrico	0	1	2	3	4	5
16. Com boca seca	0	1	2	3	4	5
17. Com visão turva	0	1	2	3	4	5
18. Com tonturas	0	1	2	3	4	5
19. Com vontade de evacuar	0	1	2	3	4	5
20. Com dificuldade de urinar	0	1	2	3	4	5
21. Com formigamentos	0	1	2	3	4	5

ANEXO H – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (PARTE1)

NOME DA PESQUISA: **Efeito do Sumatriptano no Teste da Simulação de Falar em Público**

Justificativa e objetivo da pesquisa: Estamos desenvolvendo um estudo com a finalidade de verificar o efeito de um medicamento usado no tratamento de migrânea (dor de cabeça intensa) chamado sumatriptano sobre a ansiedade induzida em voluntários sadios. A ansiedade é um dos principais problemas de saúde mental e suas causas e características biológicas ainda não são totalmente esclarecidas. Muitas pesquisas vêm sendo feitas com o objetivo de se investigar como e em quais regiões cerebrais a ansiedade é processada. Essas pesquisas vêm mostrando que diferentes tipos de Transtornos de Ansiedade como Transtorno de Ansiedade Generalizada e Transtorno do Pânico, ocorrem em resposta a situações de ameaças distintas e são processadas em diferentes regiões cerebrais.

Procedimentos que serão utilizados e seu propósito, bem como a identificação dos procedimentos que são experimentais: Este estudo é composto de duas partes. Nesta primeira parte, nós o convidamos para nos ajudar a verificar a resposta comportamental e hormonal ao sumatriptano. Para tanto, colocaremos um tipo de agulha plástica em uma veia do seu braço, que será mantida durante todo o procedimento, porque precisaremos colher amostras do seu sangue para verificar os níveis de hormônios que geralmente aumentam com a medicação que pretendemos usar. Nós coletaremos cerca de 4 ml do seu sangue em 7 ocasiões.

Imediatamente antes da coleta de sangue, você deverá preencher escalas para nos dizer como você está se sentindo naquele momento, marcando um ponto numa linha de 10 cm. Esta escala é bastante simples, mas nós faremos um treinamento antes de iniciarmos os procedimentos. Também mediremos sua pressão arterial e seu pulso. Geralmente, quando as pessoas ficam nervosas, as mãos ficam suadas. Por isso vamos verificar o suor da sua pele, através de um aparelho específico que não causa incômodo. Você permanecerá em repouso por 30 minutos e repetiremos essas medidas. Após, você deverá tomar uma cápsula que poderá conter sumatriptano na dose de 50 ou de 100 mg, ou placebo. Nós precisamos esperar 2 horas até que a droga atinja os níveis adequados no seu sangue. Após esse tempo faremos novas coletas de sangue e você preencherá novamente a escala.

Desconfortos e riscos esperados: Não há nenhum risco para sua saúde, nisto que faremos. A não participação ou caso queira interromper sua participação durante a sessão experimental não lhe causará qualquer problema ou dificuldade neste departamento. Caso você sinta desconforto durante a sessão experimental, poderemos conversar sobre isso, e caso você continue a se sentir muito incomodado interromperemos a atividade, se você assim desejar.
O sumatriptano oral é utilizado na prática clínica para tratar migrânea (cefaléia intensa e crônica), em doses que variam de 50 a 100 mg por dia. Esta medicação é bastante segura, mas, excepcionalmente, podem ocorrer alguns efeitos colaterais como sensação de formigamento e calor, rubor, tontura, sonolência e náusea. Quando ocorrem, esses sintomas costumam ser leves e transitórios. Em vista do possível efeito sedativo da droga, solicitamos que você não dirija após a sessão experimental. Caso você sinta algum desconforto nas próximas 48 horas, você poderá entrar em contato com um dos psiquiatras de nossa equipe para uma avaliação. Caso você se sinta incomodado durante a sessão, nós poderemos interrompê-la, se assim você desejar.

Benefícios que se pode obter: A sua participação neste estudo contribuirá para que possamos ampliar a nossa compreensão a respeito das alterações que ocorrem nas reações normais de ansiedade e também nos quadros de ansiedade patológica. Com estas informações poderemos ajudar pessoas portadoras de transtornos ansiosos, melhorando a forma de tratamento dessas pessoas.

Endereço e telefone dos pesquisadores responsáveis:
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP
Divisão de Psiquiatria - Departamento de Neurociência e Ciências do Comportamento
Avenida Bandeirantes, 3900 - (16) 3602-2607

Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Primeira Parte) encontra-se em duas vias: uma para o voluntário da pesquisa e outra para o pesquisador.

Eu_____,
R.G._____, abaixo assinado, tendo recebido as informações acima referentes à primeira parte desta pesquisa, e ciente dos meus direitos abaixo relacionados, concordo em participar.

1. A garantia de receber a resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida acerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros relacionados com a pesquisa e o tratamento a que serei submetido;
2. A liberdade de retirar meu consentimento a qualquer momento e deixar de participar no estudo sem que isso traga prejuízo à continuidade do meu cuidado e tratamento;
3. A segurança de que não serei identificado e que será mantido o caráter confidencial da informação relacionada com a minha privacidade;
4. O compromisso de me proporcionar informação atualizada durante o estudo, ainda que esta possa afetar minha vontade de continuar participando;
5. O compromisso de que serei devidamente acompanhado e assistido durante todo o período de minha participação no projeto, bem como de que será garantida a continuidade do meu tratamento, após a conclusão dos trabalhos de pesquisa.
6. O ressarcimento de eventuais despesas decorrentes da minha participação no projeto, a ser promovido pelo orçamento da pesquisa.
7. Que o ressarcimento de eventuais despesas, bem como a indenização, a título de cobertura material, para reparação de danos imediatos ou tardios, decorrentes de minha participação na pesquisa, serão feitos pelo orçamento da pesquisa, não cabendo ao Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, qualquer responsabilidade quantos aos referidos pagamentos.

Declaro, ainda, que concordo inteiramente com as condições que me foram apresentadas e que, livremente, manifesto a minha vontade em participar do referido projeto.

Ribeirão Preto, _____ de _____ de _____

_____ ASSINATURA DO PARTICIPANTE NO ESTUDO	
_____ ASSINATURA DO RESPONSÁVEL PELO ESTUDO Marcos Gonçalves de Rezende Depto. de Neurociências e Ciências do Comportamento Tel. (16) 36022607	
_____ ASSINATURA DA PESQUISADORA COLABORADORA Dra. Cybele Garcia Leal CREMESP 91.573 Tel. (16) 36022607	_____ ASSINATURA DA COORDENADORA Prof. Dra. Cristina Marta Del-Ben CREMESP 63.638 Tel. (16) 36022607

ANEXO I – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (PARTE 2)

NOME DA PESQUISA: **Efeito do Sumatriptano no Teste da Simulação de Falar em Público**

Justificativa e objetivo da pesquisa: Conforme eu havia lhe dito anteriormente, estamos interessados em verificar o efeito que o sumatriptano, uma medicação para o tratamento da migrânea, tem sobre a ansiedade induzida em voluntários sadios.

Procedimentos que serão utilizados e seu propósito, bem como a identificação dos procedimentos que são experimentais:
Agora o convido a participar da segunda parte desta pesquisa que consiste na realização de um discurso sobre meios de transporte. Você terá 2 minutos para preparar o discurso, que deverá ter uma duração de 4 minutos. Este discurso será gravado em videoteipe, e, posteriormente analisado por psicólogo. Durante e após a realização do discurso, você deverá responder alguns questionários e mediremos sua pressão arterial, seu pulso, o suor da sua pele e colheremos amostras de sangue, como fizemos anteriormente. Durante o discurso não poderei conversar com você.

Desconfortos e riscos esperados: Não há nenhum risco para sua saúde, nisto que faremos. A não participação ou caso queira interromper sua participação durante a sessão experimental não lhe causará qualquer problema ou dificuldade neste departamento. Caso você sinta desconforto durante a sessão experimental, poderemos conversar sobre isso, e caso você continue a se sentir muito incomodado interromperemos a atividade, se você assim desejar.

Benefícios que se pode obter: A sua participação neste estudo contribuirá para que possamos ampliar a nossa compreensão a respeito das alterações que ocorrem nas reações normais de ansiedade e também nos quadros de ansiedade patológica. Com estas informações poderemos ajudar pessoas portadoras de transtornos ansiosos, melhorando a forma de tratamento dessas pessoas.

Endereço e telefone dos pesquisadores responsáveis:
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP
Divisão de Psiquiatria - Departamento de Neurociência e Ciências do Comportamento
Avenida Bandeirantes, 3900 - (16) 3602-2607

Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Segunda Parte) encontra-se em duas vias: uma para o voluntário da pesquisa e outra para o pesquisador.

Eu _____, R.G._____, abaixo assinado, tendo recebido as informações acima referentes à segunda parte desta pesquisa, e ciente dos meus direitos abaixo relacionados, concordo em participar.

8. A garantia de receber a resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida acerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros relacionados com a pesquisa e o tratamento a que serei submetido;

9. 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;
10. A segurança de que não serei identificado e que será mantido o caráter confidencial da informação relacionada com a minha privacidade;
11. O compromisso de me proporcionar informação atualizada durante o estudo, ainda que esta possa afetar minha vontade de continuar participando;
12. O compromisso de que serei devidamente acompanhado e assistido durante todo o período de minha participação no projeto, bem como de que será garantida a continuidade do meu tratamento, após a conclusão dos trabalhos de pesquisa.
13. O ressarcimento de eventuais despesas decorrentes da minha participação no projeto, a ser promovido pelo orçamento da pesquisa.
14. Que o ressarcimento de eventuais despesas, bem como a indenização, a título de cobertura material, para reparação de danos imediatos ou tardios, decorrentes de minha participação na pesquisa, serão feitos pelo orçamento da pesquisa, não cabendo ao Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, qualquer responsabilidade quantos aos referidos pagamentos.

Declaro, ainda, que concordo inteiramente com as condições que me foram apresentadas e que, livremente, manifesto a minha vontade em participar do referido projeto.

Ribeirão Preto, _____ de _____ de _____

_____ ASSINATURA DO PARTICIPANTE NO ESTUDO
_____ ASSINATURA DO RESPONSÁVEL PELO ESTUDO Marcos Gonçalves de Rezende Depto. de Neurociências e Ciências do Comportamento Tel. (16) 36022607

_____ ASSINATURA DA PESQUISADORA COLABORADORA Dra. Cybele Garcia Leal – CREMESP 91.573	_____ ASSINATURA DA COORDENADORA Prof. Dra. Cristina Marta Del-Ben CREMESP 63.638

ANEXO J - AUTORIZAÇÃO DO USO DE IMAGEM

Universidade de São Paulo
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

Divisão de Psiquiatria

TERMO DE AUTORIZAÇÃO DO USO DE IMAGEM E DEPOIMENTOS

Eu Gilberto Perez Junior, CPF 278 416 708 93 RG 28 908 922-0 depois de conhecer e entender os objetivos, procedimentos metodológicos, riscos e benefícios da pesquisa, bem como de estar ciente da necessidade do uso de minha imagem e/ou depoimento, especificados no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), AUTORIZO, através do presente termo, o pesquisador Marcos Gonçalves de Rezende do projeto de pesquisa intitulado "Efeito do Sumatriptano no Teste da Simulação de Falar em Público" a realizar as fotos que se façam necessárias e/ou a colher meu depoimento sem quaisquer ônus financeiros a nenhuma das partes.

Ao mesmo tempo, libero a utilização destas fotos e/ou depoimentos para fins científicos e de estudos (livros, artigos, slides), em favor do pesquisadore da pesquisa, acima especificado, obedecendo ao que está previsto nas Leis que resguardam os direitos das crianças e adolescentes (Estatuto da Criança e do Adolescente – ECA, Lei N.º 8.069/ 1990), dos idosos (Estatuto do Idoso, Lei N.° 10.741/2003) e das pessoas com deficiência (Decreto Nº 3.298/1999, alterado pelo Decreto Nº 5.296/2004).

Ribeirão Preto - SP, 14 de Outubro de 2011

Gilberto Perez Junior
Participante da pesquisa

Marcos Gonçalves de Rezende
Pesquisador responsável