Universidade de São Paulo
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

**Efeitos do escitalopram sobre a identificação de
expressões faciais**

Wolme Cardoso Alves Neto

Ribeirão Preto

2008

Wolme Cardoso Alves Neto

**Efeitos do escitalopram sobre a identificação de
expressões faciais**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão
Preto da Universidade de São Paulo, para a obtenção do título
de Mestre em Ciências Médicas

Área de Concentração: Saúde Mental

Orientadora: Profa. Dra. Cristina Marta Del-Ben

Ribeirão Preto

2008

ALVES NETO, Wolme Cardoso

Efeitos do escitalopram sobre a identificação de expressões faciais / Wolme Cardoso
Alves Neto; Orientador: Cristina Marta Del-Ben. – Ribeirão Preto, 2008
88p. : Il. 30 cm.

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

Descritores: 1.Serotonina 2. Escitalopram 3.Expressões faciais
4.Reconhecimento de faces 5.Emoção.

*À minha mãe, que engendrou em mim o interesse e o desejo
de compreender o comportamento humano.*

Ao meu pai, que foi o catalisador de tudo.

Agradecimento Especial

À Professora Cristina, pelo exemplo, pela inspiração, pelo apoio.

Sem dúvida, muito mais que apenas minha orientadora.

À Tais, por ter me trazido tanta alegria e tornado minha vida mais leve.

Sem ela, teria sido muito difícil concluir esse projeto.

Agradecimentos

Ao professor Frederico Guilherme Graeff, pelo privilégio de ter convivido com um
cientista brilhante.

Aos professores Antonio Waldo Zuardi, Jaime Eduardo Cecílio Hallak e José
Alexandre de Souza Crippa, pelas correções, comentários e sugestões.

Ao professor Silvio Morato, pela excepcional disciplina que tive a oportunidade de cursar.

Aos colegas de pós-graduação, especialmente aqueles que me acompanharam durante as
disciplinas. Aprendemos bastante juntos.

Aos voluntários, que gentilmente aceitaram participar do estudo.

Sem eles não haveria projeto.

Ao Alexandre, pela ajuda inestimável.

A todos, que de alguma forma, contribuíram para a execução desse projeto.

Em especial, ao Vinícius, ao César, ao Dráulio, ao Vilela e ao Alcion.

Grandes amigos.

*“Hoje me sinto mais forte, mais feliz quem sabe
Só levo a certeza de que muito pouco eu sei
Ou nada sei...”*

Almir Sater e Renato Teixeira

RESUMO

ALVES NETO, W.C. **Efeitos do escitalopram sobre a identificação de expressões faciais.** Ribeirão Preto, SP: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; 2008.

Os inibidores seletivos da recaptura de serotonina (ISRS) têm sido utilizados com sucesso para o tratamento de diversas patologias psiquiátricas. Sua eficácia clínica é atribuída a uma potencialização da neurotransmissão serotoninérgica, mas pouco ainda é conhecido sobre os mecanismos neuropsicológicos envolvidos nesse processo. Várias evidências sugerem que a serotonina estaria envolvida, entre outras funções, na regulação do comportamento social, nos processos de aprendizagem e memória e no processamento de emoções. O reconhecimento de expressões faciais de emoções básicas representa um valioso paradigma para o estudo do processamento de emoções, pois são estímulos condensados, uniformes e de grande relevância para o funcionamento social. O objetivo do estudo foi avaliar os efeitos da administração aguda e por via oral do escitalopram, um ISRS, no reconhecimento de expressões faciais de emoções básicas. Uma dose oral de 10 mg de escitalopram foi administrada a doze voluntários saudáveis do sexo masculino, em modelo duplo-cego, controlado por placebo, em delineamento cruzado, ordem randômica, 3 horas antes de realizarem a tarefa de reconhecimento de expressões faciais, com seis emoções básicas – raiva, medo, tristeza, asco, alegria e surpresa – mais a expressão neutra. As faces foram digitalmente modificadas de forma a criar um gradiente de intensidade entre 10 e 100% de cada emoção, com incrementos sucessivos de 10%. Foram registrados os estados subjetivos de humor e ansiedade ao longo da tarefa e o desempenho foi avaliado pela medida de acurácia (número de acertos sobre o total de estímulos

apresentados). De forma geral, o escitalopram interferiu no reconhecimento de todas as expressões faciais, à exceção de medo. Especificamente, facilitou a identificação das faces de tristeza e prejudicou o reconhecimento de alegria. Quando considerado o gênero das faces, esse efeito foi observado para as faces masculinas, enquanto que para as faces femininas o escitalopram não interferiu com o reconhecimento de tristeza e aumentou o de alegria. Além disso, aumentou o reconhecimento das faces de raiva e asco quando administrado na segunda sessão e prejudicou a identificação das faces de surpresa nas intensidades intermediárias de gradação. Também apresentou um efeito positivo global sobre o desempenho na tarefa quando administrado na segunda sessão. Os resultados sugerem uma modulação serotoninérgica sobre o reconhecimento de expressões faciais emocionais e sobre a evocação de material previamente aprendido.

Descritores: serotonina, escitalopram, expressões faciais, reconhecimento de faces, emoção.

ABSTRACT

ALVES NETO, W.C. **Effects of escitalopram on the processing of emotional faces.** Ribeirão Preto, SP: Faculty of Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo; 2008.

The selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) have been used successfully for the treatment of various psychiatry disorders. The SSRI clinical efficacy is attributed to an enhancement of the serotonergic neurotransmission, but little is known about the neuropsychological mechanisms underlying this process. Several evidences suggest that serotonin is involved with the regulation of social behavior, learning and memory process and emotional processing. The recognition of basic emotions on facial expressions represents an useful task to study the emotional processing, since they are a condensate, uniform and important stimuli for social functioning. The aim of the study was to verify the effects of the SSRI escitalopram on the recognition of facial emotional expressions. Twelve healthy males completed two experimental sessions each (crossover design), in a randomized, balanced order, double-blind design. An oral dose of 10 mg of escitalopram was administered 3 hours before they performed an emotion recognition task with six basic emotions – angry, fear, sadness, disgust, happiness and surprise – and neutral expression. The faces were digitally morphed between 10% and 100% of each emotional standard, creating a 10% steps gradient. The subjective mood and anxiety states through the task were recorded and the performance through the task was defined by the accuracy measure (number of correct answers divided by the total of stimuli presented). In general, except of fear, escitalopram interfered with all the emotions tested. Specifically, facilitated the recognition of sadness, while impaired the identification of

happiness. When the gender of the faces was analyzed, this effect was seen in male, but not female faces, where it improves the recognition of happiness. In addition, improves the recognition of angry and disgusted faces when administered at the second session and impaired the identification of surprised faces at intermediate levels of intensity. It also showed a global positive effect on task performance when administered at the second session. The results indicate a serotonergic modulation on the recognition of emotional faces and the recall of previous learned items.

Key words: serotonin, escitalopram, faces recognition, facial expression, emotion.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
1.1. Funções fisiológicas da serotonina	14
1.2. Papel da serotonina no comportamento social	16
1.3. Papel da serotonina no aprendizado e memória	17
1.4. Papel da serotonina no processamento de emoções	20
1.5. Expressões faciais de emoções básicas e seus substratos neurais	21
1.6. Estudos neuropsicológicos em pacientes com lesões neurológicas	22
1.7. Estudos de neuroimagem	22
1.8. Estudos com desafios farmacológicos	24
1.9. Sondas farmacológicas do sistema serotoninérgico	26
2. OBJETIVO	30
3. MÉTODOS	32
3.1. Critérios para composição da amostra	32
3.2. Aspectos éticos	33
3.3. Ativação farmacológica	34
3.4. Tarefa de reconhecimento de expressões faciais	35
3.5. Medidas subjetivas	35
3.6. Procedimentos	37
3.7. Análise estatística	39
4. RESULTADOS	42
4.1. Caracterização da Amostra	42
4.2. Medidas subjetivas	42
4.2.1. Inventário de Ansiedade Traço-Estado, formulário traço (IDATE-T)	42

4.2.2. Escala Visual Analógica de Humor (VAMS)	43
4.2.2.1. Fator Ansiedade	43
4.2.2.2. Fator Sedação Mental	44
4.2.2.3. Fator Confusão Mental	45
4.2.2.4. Fator Desconforto	46
4.2.3. Escala de Sintomas Somáticos (ESS)	47
4.3. Tarefa de reconhecimento de expressões faciais	48
4.3.1. Análise global	48
4.3.2. Ordem das sessões experimentais	49
4.3.2.1. Interação entre ordem das sessões experimentais e tratamento	50
4.3.3. Efeitos do tratamento	53
4.3.4. Gênero das faces	54
4.3.4.1. Interação entre gênero das faces e tratamento	55
5. DISCUSSÃO	60
6. CONCLUSÕES	69
REFERÊNCIAS	71
ANEXOS	83

1. Introdução

Atualmente, os inibidores seletivos da recaptura de serotonina (ISRS) têm sido utilizados com sucesso para o tratamento de diversas patologias psiquiátricas como Transtornos de Ansiedade e Transtornos de Humor, sendo que para muitas são consideradas drogas de primeira escolha como para o Transtorno de Pânico, Transtorno de Ansiedade Social e Transtorno Depressivo Maior (FULLER, 1995; KENT et al., 1998).

A eficácia clínica dos ISRS é atribuída a uma potencialização da transmissão serotoninérgica (BEASLEY et al., 1992; STAHL, 1998), mas pouco ainda é conhecido sobre os mecanismos neuroquímicos através dos quais o aumento da função serotoninérgica resulta na melhora clínica de doenças que se caracterizam por alterações emocionais e disfunções sociais.

1.1. Funções fisiológicas da serotonina

A serotonina é uma indolamina encontrada em várias espécies animais, de alguns insetos a praticamente todas as espécies vertebradas conhecidas e também em algumas plantas como abacaxi e bananas. Na espécie humana é encontrada em diversos órgãos e tecidos como o trato gastrointestinal, a pele, os pulmões e o sistema cardiovascular, além do sistema nervoso central onde se encontra aproximadamente apenas 2 % da serotonina total do corpo (FELDMAN et al., 1997). Está envolvida em uma grande variedade de funções fisiológicas como a regulação da função da musculatura lisa nos sistemas gastrointestinal e cardiovascular, a

regulação da função plaquetária e como neurotransmissor no sistema nervoso central (SANDERS-BUSH e MAYER, 1996).

Tamanha diversidade se deve, em boa parte, ao grande número de subtipos de receptores - com aproximadamente 15 subtipos já reconhecidos - com funções e distribuição bastante diversas (DI GIOVANNI et al., 1996; MCNAUGHTON, 2002). Dos subtipos conhecidos, 14 são encontrados no cérebro, em geral em áreas sobrepostas e é provável que múltiplos subtipos diferentes, com ações similares ou opostas, são expressos em um mesmo neurônio levando a uma enorme variedade de ações (SANDERS-BUSH e MAYER, 1996). Enquanto que a família de receptores 5-HT₁ são principalmente auto-receptores e atuam de forma inibitória, a família 5-HT₂ e os subtipos 5-HT₃ e 5-HT₄ são excitatórios e localizam-se principalmente pós-sinapticamente (BUHOT et al., 2000). Além disso, embora a serotonina seja sintetizada em uma pequena área de corpos celulares localizados na rafe mediana entre o bulbo e o mesencéfalo, suas projeções atingem extensas áreas corticais e subcorticais (FELDMAN et al., 1997).

Desde a sua descoberta no sistema nervoso central, em meados da década de 1950, a serotonina tem sido implicada na regulação de diversas funções que vão desde funções básicas autonômicas como o controle da temperatura, do apetite e do sono (FELDMAN et al., 1997), até funções mais complexas como o processamento de emoções (ATTENBURROW et al., 2003; BHAGWAGAR et al., 2004; HARMER et al., 2003a), aprendizagem e memória (BUHOT et al., 2000, HARMER et al., 2002; RIEDEL et al., 1999) e o comportamento social (RALEIGH et al., 1991; KNUTSON et al., 1998; TSE e BOND, 2001, 2002).

1.2. Papel da serotonina no comportamento social

Diversos estudos, tanto em animais quanto em humanos, sugerem que a neurotransmissão serotoninérgica tem um papel crucial no controle de funções essenciais para o comportamento social, como agressividade e impulsividade, intermediando uma dimensão contínua de inibição de comportamento.

A destruição das vias serotoninérgicas em ratos através da injeção de 5,7 diidroxitriptamina nos núcleos dorsal e mediano da rafe levou os animais a ficarem mais impulsivos e a terem mais dificuldades em esperar o reforço positivo (WOGAR et al., 1993). Em primatas não humanos a administração de fluoxetina, um ISRS, ou de triptofano, o aminoácido precursor da serotonina, reduziu a agressividade e facilitou a aquisição de dominância social (RALEIGH et al., 1991), enquanto que o uso de agentes que promovem depleção de serotonina, como a administração crônica de fenfluramina, ocasionou aumento de agressividade e inquietação (RALEIGH et al., 1986).

Estudos em humanos também indicam resultados semelhantes. A administração de paroxetina, outro ISRS, na dose de 20 mg/dia por quatro semanas em voluntários saudáveis reduziu a incidência de afetos negativos, especialmente hostilidade, sem interferir com os afetos positivos e favoreceu o comportamento de cooperação na solução de problemas (KNUTSON et al., 1998). Da mesma forma, a suplementação de triptofano por via oral na dose de 3 g/dia por 12 dias diminuiu a combatividade, aumentou a confiança e o comportamento de dominância em voluntários saudáveis em um desenho experimental de delineamento cruzado (tipo *crossover*), onde eram preenchidos questionários diários relativos às interações sociais (MOSKOWITZ et al., 2001). A administração de citalopram, também um

ISRS, por duas semanas na dose de 20 mg/dia em voluntários saudáveis apresentou resultados semelhantes em um paradigma experimental onde os voluntários eram avaliados por seus pares e durante a interação com estranhos em um jogo motivacional. Nesse estudo, os voluntários que receberam citalopram eram classificados como menos submissos e apresentavam um padrão mais dominante de contato visual, além de se mostrarem mais seguros e colaborativos (TSE e BOND, 2002). Importante ressaltar que, nesses estudos, os achados ocorreram na ausência de alterações mensuráveis nos estados subjetivos de humor ou ansiedade.

Em conjunto, esses resultados reforçam o papel da serotonina na modulação de alguns aspectos do comportamento social, como a cooperação e a agressividade e indicam que a administração de um ISRS pode interferir no modo de agir do indivíduo e, conseqüentemente, no status social.

1.3. Papel da serotonina no aprendizado e memória

A transmissão serotoninérgica também está relacionada a vários processos cognitivos, especialmente aprendizado, atenção e memória. Uma das principais evidências dessa correlação é a rica inervação serotoninérgica de áreas corticais relacionadas aos processos de aprendizagem e memória, como o hipocampo e o córtex frontal (BUHOT et al., 2000). Embora os processos de memória sejam mais diretamente controlados por outros sistemas de neurotransmissão, como os sistemas colinérgico e glutamatérgico, um crescente número de estudos tem demonstrado que a serotonina exerce um papel importante na regulação da atividade colinérgica central (CASSEL e JELTSCH, 1995; MATSUKAWA et al., 1997).

Em estudos animais existem resultados conflitantes quanto à direção do efeito da serotonina na modulação dos processos cognitivos. Há evidências de que o aumento da atividade serotoninérgica prejudicaria o aprendizado e memória, enquanto que seu bloqueio facilitaria esses processos (McENTEE e CROOK, 1991). Por outro lado, a administração aguda de fluoxetina em camundongos melhorou o pós-processamento ou consolidação de memória e sua recuperação, mas não sua aquisição (FLOOD e CHERKIN, 1987). Estes trabalhos pioneiros, porém, utilizaram estratégias globais de manipulação das vias serotoninérgicas, onde todo o sistema serotoninérgico era afetado, não fazendo distinção entre os diversos tipos de receptores envolvidos e com potenciais efeitos distintos sobre o aprendizado e a memória (BUHOT et al., 2000).

Estudos mais recentes com agonistas e antagonistas específicos de diferentes subtipos de receptores serotoninérgicos mostram resultados mais consistentes. O uso de m-Chlorofenilbiguanidina (mCPBG), um agonista do receptor 5-HT₃, prejudicou a retenção de uma resposta condicionada em ratos, enquanto que o ondansetron e o tropisetron, antagonistas dos receptores 5-HT₃, melhoraram o desempenho dos animais na mesma tarefa (HONG e MENESES, 1996). Estudo com primatas do gênero *Rhesus* utilizando injeções intracerebrais de serotonina e MDL100,907, um antagonista específico dos receptores 5-HT_{2A}, demonstrou efeito facilitador evidente desse subtipo de receptor na aquisição de memória operativa (WILLIAMS et al., 2002).

Em humanos, a depleção de triptofano em voluntários saudáveis prejudicou a recordação tardia e o reconhecimento de itens verbais, sem interferir com a memória imediata, ou de curto prazo, ou com outros parâmetros cognitivos em um estudo tipo *crossover*, duplo-cego, controlado por placebo (RIEDEL et al., 1999). Em outro

estudo, onde a depleção de triptofano foi realizada antes e após o aprendizado das palavras, em um modelo experimental também do tipo *crossover*, duplo-cego, controlado por placebo, apenas a depleção prévia de triptofano prejudicou a recordação tardia das palavras, sem interferir com a recordação imediata (SCHMITT et al., 2000), indicando um papel essencial da serotonina na consolidação da memória de longo prazo.

Resultados semelhantes com a depleção de triptofano foram encontrados em outros paradigmas além da memória verbal. Em um estudo com voluntários saudáveis do tipo *crossover*, controlado por placebo, a depleção de triptofano prejudicou o aprendizado em teste de discriminação visual e o desempenho em teste de planejamento apenas para os voluntários familiarizados com o teste, sem efeitos sobre outras funções frontais, sugerindo um prejuízo na capacidade de evocação de material aprendido (PARK et al., 1994). Em um estudo que utilizou um teste com palavras-alvo e outro com reconhecimento visual de padrões semelhantes com voluntários saudáveis, em modelo duplo-cego e controlado por placebo, a depleção aguda de triptofano prejudicou o desempenho dos voluntários ao longo da tarefa com as palavras-alvo e o reconhecimento tardio de padrões visuais anteriormente aprendidos (RUBINSZTEIN et al., 2001).

Efeito oposto à depleção de triptofano foi observado com a administração aguda de citalopram endovenoso em voluntários saudáveis que se saíram melhor que o grupo que recebeu placebo em um teste de memória verbal tardia, sem alterações entre os grupos quanto à memória imediata (HARMER et al., 2002).

Tais resultados podem indicar um papel importante de drogas que interferem com a função serotoninérgica em patologias como o Transtorno Depressivo Maior e

a Doença de Alzheimer, onde prejuízos de memória são freqüentemente observados nas suas manifestações clínicas (BUHOT et al., 2000; HARMER et al., 2002).

1.4. Papel da serotonina no processamento de emoções

Desde o final da década de 50, quando várias drogas que alteravam o humor e o comportamento foram estudadas, a serotonina tem sido implicada no processamento de emoções. Inicialmente as observações de que a reserpina – que produz uma depleção das monoaminas - induzia quadros depressivos e de que drogas que produziam efeitos antidepressivos clinicamente significativos levavam a um incremento da disponibilidade das monoaminas, incluindo a serotonina, levaram à formulação da hipótese monoaminérgica da depressão (SCHILDKRAUT, 1965). Posteriormente, o desenvolvimento de drogas que interferiam mais seletivamente com a recaptura de serotonina e que eram igualmente efetivas para o tratamento clínico dos transtornos depressivos e também de transtornos de ansiedade reforçaram o papel deste neurotransmissor na fisiopatologia dessas condições (FELDMAN et al., 1997).

As primeiras evidências que implicaram a serotonina com a modulação da ansiedade são do final da década de 60 e início dos anos 70, quando os trabalhos pioneiros de Robichaud e Sledge (1969) e de Graeff e Schoenfeld (1970) demonstraram que antagonistas da serotonina apresentavam efeito anticonflito em modelos experimentais de ansiedade (GRAEFF, 2001). Os primeiros achados indicavam um efeito ansiogênico da serotonina, mas resultados posteriores obtidos em outros modelos experimentais como a esQUIVA ativa indicaram que a serotonina tinha efeito ansiolítico (GRAEFF et al., 1996). Em 1991, Deakin e Graeff propuseram um modelo teórico para conciliar a aparente contradição dos achados experimentais,

colocando que a serotonina teria um papel duplo na regulação da ansiedade, atuando através de diferentes receptores em diferentes locais. Por um lado, a serotonina aumentaria a ansiedade condicionada atuando na amígdala e no córtex frontal através de receptores 5-HT_{2A/2C} e 5-HT₃ e por outro inibiria medo incondicionado atuando na matéria cinzenta periaquedutal, através de receptores 5-HT_{2A/2C} e 5-HT_{1A} pós-sinápticos (DEAKIN e GRAEFF, 1991; GRAEFF et al., 1996).

Mais recentemente, o estudo dos efeitos dos antidepressivos e de outras drogas que interferem com os sistemas de neurotransmissão sobre as emoções se tornou um importante campo de investigação. Uma abordagem bastante utilizada é investigar os efeitos da administração de drogas específicas sobre o reconhecimento de expressões faciais de emoções básicas (SERRA et al., 2006).

1.5. Expressões faciais de emoções básicas e seus substratos neurais

O reconhecimento de informações com valência emocional provenientes do meio ambiente é crucial para a adaptação e para o funcionamento social. Nesse sentido, as expressões faciais se destacam como uma fonte rica e condensada de informações, fornecendo pistas importantes sobre o estado emocional e as intenções dos indivíduos.

Darwin, em 1872, propôs que os primatas apresentavam expressões faciais universais de emoções, com uma origem evolucionária comum. Essa tese foi expandida e validada um século depois por Ekman, que pesquisou a identificação visual de seis emoções consideradas básicas – alegria, raiva, medo, tristeza, asco e surpresa – acompanhadas de expressões faciais específicas entre diferentes culturas, encontrando similaridade na identificação de tais expressões (BREITER et al., 1996; EKMAN et al., 1969; STRAUSS, 2005).

O reconhecimento dessas diferentes expressões faciais parece estar associado a substratos neurais específicos, relacionados às funções comportamentais dessas emoções (ADOLPHS, 1996; LE DOUX, 2000). Evidências de estudos em pacientes com lesões neurológicas e de neuroimagem funcional, assim como estudos com desafios farmacológicos, suportam essa hipótese (ADOLPHS, 2002; ATTENBURROW et al., 2003; HARMER et al., 2003a; HAXBY et al., 2002).

1.6. Estudos neuropsicológicos em pacientes com lesões neurológicas

O processamento da expressão facial de medo parece estar associado à amígdala (ADOLPHS et al., 1994; PHAN et al., 2002; POSAMENTIER e ABDI, 2003), estrutura relacionada ao processamento de ansiedade e medo (DAVIS e WHALEN, 2001; GRAEFF, 1997). Pacientes com lesão bilateral da amígdala mostraram prejuízo seletivo no reconhecimento da expressão facial de medo (ADOLPHS et al., 1994; CALDER et al., 1996), enquanto que pacientes com lesões bilaterais da ínsula, estrutura relacionada a sensações viscerais e à sensação de nojo, apresentaram severo prejuízo para o reconhecimento de expressões faciais de asco (CALDER et al., 2000; ADOLPHS et al., 2003).

1.7. Estudos de neuroimagem

Estudos de neuroimagem funcional com voluntários saudáveis reforçam, em parte, os achados descritos anteriormente sobre o envolvimento de algumas estruturas cerebrais no processamento de emoções básicas. Em uma revisão dos estudos de ressonância magnética funcional conduzidos em voluntários saudáveis

com paradigmas que comparavam as ativações neuronais provocadas por expressões faciais de emoções básicas com as ativações provocadas por expressões neutras, verificamos que sete de nove estudos que pesquisaram regiões cerebrais relacionadas ao reconhecimento de expressões faciais de asco encontraram ativação da ínsula (PHILLIPS et al., 1997; SPRENGELMEYER et al., 1998; SURGULADZE et al., 2003; WICKER et al., 2003; WINSTON et al., 2003; PHILLIPS et al., 2004; SCHROEDER et al., 2004). À exceção de um estudo que encontrou ativação da ínsula para expressões faciais de raiva (STRAUSS et al., 2005), essa região não foi ativada por nenhuma outra expressão facial. Da mesma forma, dez de doze estudos que pesquisaram as regiões cerebrais relacionadas ao reconhecimento de expressões faciais de medo encontraram ativação da amígdala (BREITER et al., 1996; FITZGERALD et al., 2006; HARIRI et al., 2000; NOESSELT et al., 2005; PHILLIPS et al., 1997, 1998, 2004; SURGULADZE et al., 2003; WHALEN et al., 2001; YANG et al., 2002). Esses dados estão resumidos na tabela 01.

Embora seja bastante significativa a relação da ativação da amígdala para a expressão de medo, ela parece ser menos específica, uma vez que também foi encontrada ativação dessa estrutura para outras emoções como raiva (FITZGERALD et al., 2006; HARIRI et al., 2000; NOMURA et al., 2004; WHALEN et al., 2001; YANG et al., 2002), asco (FITZGERALD et al., 2006; GORNO-TEMPINI et al., 2001; SPRENGELMEYER et al., 1998), tristeza (SURGULADZE et al., 2003; YANG et al., 2002), alegria (BREITER et al., 1996; FITZGERALD et al., 2006; KILLGORE e YURGELUN-TODD, 2004; SURGULADZE et al., 2003; YANG et al., 2002) e surpresa, quando esta era interpretada de forma negativa (KIM et al., 2003;

KIM et al., 2004), sugerindo um papel mais geral da amígdala no processamento de expressões faciais emocionais.

Outras regiões também foram relacionadas ao reconhecimento de várias expressões faciais, como o córtex frontal (HARIRI et al., 2000; KESLER-WEST et al., 2001; PHILLIPS et al., 2004; SPRENGELMEYER et al., 1998; SURGULADZE et al., 2003) e o córtex cingulado (PHILLIPS et al., 2004), regiões que podem estar associadas ao processamento cognitivo e integrativo dessas emoções (LANE et al., 1998). Esses achados indicam a existência de substratos neurais específicos relacionados ao reconhecimento de expressões faciais de emoções básicas.

Tabela 01: Relação entre o número de artigos com achados positivos para determinada estrutura e o número total de artigos que pesquisaram a emoção em questão. São mostrados os números absolutos e as respectivas porcentagens à frente, em uma segunda coluna.

	Total de Trabalhos	Amígdala		Córtex Frontal		Cíngulo		Ínsula		Gânglios Da Base		Tálamo		Hipocampo	
Medo	12	10	83,3%	8	66,7%	1	8,3%	0	0,0%	1	8,3%	0	0,0%	2	16,6%
Alegria	10	5	50,0%	3	30,0%	3	30,0%	0	0,0%	1	10,0%	0	0,0%	0	0,0%
Raiva	9	5	55,6%	4	44,4%	2	22,2%	1	11,1%	0	0,0%	1	11,1%	1	11,1%
Asco	9	2	22,2%	1	11,1%	4	44,4%	7	77,7%	3	33,3%	1	22,2%	0	0,0%
Tristeza	6	2	33,3%	1	16,6%	2	33,3%	0	0,0%	0	0,0%	1	16,6%	0	0,0%
Surpresa	3	2	66,7%	1	33,3%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	33,3%

1.8. Estudos com desafios farmacológicos

Outras evidências que sugerem a existência de substratos neurais distintos para o processamento de emoções específicas advêm de estudos com desafios farmacológicos, que indicam efeitos seletivos de drogas psicoativas no

reconhecimento de expressões faciais específicas. Os desafios farmacológicos, também chamados de testes provocativos, têm sido um recurso bastante utilizado em estudos que tem por objetivo a avaliação de determinado sistema de neurotransmissão, por meio da sua manipulação farmacológica. Eles se caracterizam pela avaliação de algumas medidas fisiológicas e psicológicas antes e após a administração aguda de um determinado psicofármaco, sendo essas medidas consideradas como indicadores indiretos da função do neurotransmissor em estudo.

A administração aguda de diazepam prejudicou o reconhecimento da expressão facial de raiva (BLAIR e CURRAN, 1999) e medo (ZANGARA et al., 2002), enquanto que a administração aguda de reboxetina, um inibidor seletivo de recaptação de noradrenalina, facilitou o reconhecimento de expressões faciais de alegria em homens e mulheres saudáveis sem interferir no reconhecimento de outras expressões emocionais (HARMER et al., 2003b). Por outro lado, a administração por 7 dias de reboxetina em voluntários de ambos os sexos reduziu o reconhecimento de expressões faciais de medo e raiva (HARMER et al., 2004).

A utilização de ISRS ou de técnicas de depleção/suplementação de triptofano indicam uma modulação da serotonina sobre a percepção de expressões faciais de emoções básicas, especialmente medo (ATTENBURROW et al., 2003; HARMER et al., 2003a), embora interferência com outras emoções também tenham sido encontradas (HARMER et al., 2004).

A suplementação de triptofano, o aminoácido precursor da serotonina, aumentou o reconhecimento de expressões faciais de medo e alegria em mulheres saudáveis (ATTENBURROW et al., 2003). Na direção oposta, a depleção de

triptofano antes da tarefa de reconhecimento de expressões faciais prejudicou o reconhecimento da expressão facial de medo, apenas em voluntárias do sexo feminino (HARMER et al., 2003c). A administração aguda de citalopram, um ISRS, apresentou os mesmos efeitos que a suplementação de triptofano, aumentando o reconhecimento de expressões faciais de medo e alegria em mulheres, sem interferir com o reconhecimento das demais expressões (HARMER et al., 2003a). Por outro lado, a administração por 7 dias de citalopram por via oral em voluntárias saudáveis provocou a redução do reconhecimento de expressões faciais de raiva, medo e asco na mesma tarefa (HARMER et al., 2004). Em mulheres com história prévia de depressão, quando comparadas com controles saudáveis, observou-se um maior reconhecimento da expressão facial de medo, sendo esse efeito abolido após a administração aguda de citalopram endovenoso antes da tarefa (BHAGWAGAR et al., 2004). Nos controles saudáveis observou-se um efeito inverso, com o citalopram levando ao aumento do reconhecimento da expressão de medo.

Interferências em um sistema neuroquímico em particular podem, assim, levar a mudanças seletivas no processamento de uma ou de um grupo de emoções, o que pode ter implicações para a compreensão da fisiopatogenia de alguns transtornos mentais, como os Transtornos de Ansiedade e de Humor e também para o tratamento farmacológico dessas condições.

1.9. Sondas farmacológicas do sistema serotoninérgico

Para o estudo da neurotransmissão serotoninérgica, vários compostos têm sido utilizados entre agonistas, antagonistas, precursores, liberadores e, mais

recentemente, inibidores específicos da recaptura de serotonina, os ISRS (POWER e COWEN, 1992).

Ainda existem algumas controvérsias quanto ao efeito final da administração aguda dos ISRS sobre a neurotransmissão serotoninérgica. Estudos de microdiálise em animais demonstraram haver um aumento das concentrações extracelulares de serotonina em regiões corticais após a administração aguda de ISRS (MORET e BRILEY, 1996; DAVID et al., 2003; FELTON et al., 2003). Porém, outras evidências sugerem, também em estudos em animais, que há um aumento desproporcional da oferta de serotonina em diferentes regiões do cérebro após a administração aguda de ISRS, com aumento preferencial no mesencéfalo e nos núcleos da rafe, onde estão os corpos celulares dos neurônios serotoninérgicos (BEL e ARTIGAS, 1992; GARTSIDE et al., 1995). Isso poderia acarretar uma diminuição dos disparos neuronais através da estimulação preferencial dos autoreceptores 5-HT_{1A}, levando a uma redução da neurotransmissão serotoninérgica.

A elevação dos níveis séricos de prolactina e cortisol têm sido considerados como indicadores indiretos de aumento da neurotransmissão serotoninérgica (VAN de KAR, 1991). Vários trabalhos têm indicado que os ISRS, administrados tanto por via endovenosa quanto por via oral, provocam consistentemente elevações desses níveis hormonais (ATTENBURROW et al., 2001; HENNIG e NETTER, 2001; SEIFRITZ et al., 1996).

Sendo assim, os ISRS têm sido preferidos e largamente utilizados como desafio farmacológico para o estudo das vias serotoninérgicas devido ao seu perfil favorável de efeitos colaterais e seletividade de ação (ATTENBURROW et al., 2001; HENNIG e NETTER, 2001).

Dentre eles o citalopram e, em especial, seu isômero ativo escitalopram, são os mais seletivos e melhor tolerados. Por esse motivo e por ser disponível para administração endovenosa o citalopram tem sido preferido nos estudos que tem como intuito a manipulação das vias serotoninérgicas (ATTENBURROW et al., 2001; SEIFRITZ et al., 1996), embora a administração por via oral também tenha sido empregada com sucesso (HENNIG e NETTER, 2001). Um estudo recente demonstrou que o escitalopram apresentou propriedades semelhantes ao citalopram sobre as respostas neuroendócrinas mediadas pelas vias serotoninérgicas (NADEEM et al., 2004), a despeito de estudos prévios em animais indicarem uma potência maior de ação do escitalopram em doses equivalentes (SANCHEZ et al., 2003; MORK et al., 2003).

Assim, o estudo da função serotoninérgica no reconhecimento de expressões faciais é de particular interesse dado à importância desse processamento emocional no funcionamento social e a relação da serotonina com a etiologia e o tratamento dos Transtornos de Humor e de Ansiedade. Além disso, a investigação dos efeitos precoces dos antidepressivos no processamento emocional pode ser de grande importância para o entendimento de suas ações terapêuticas.

A hipótese testada neste estudo era a de que o escitalopram administrado por via oral seria efetivo em modular o desempenho de voluntários saudáveis e do sexo masculino em tarefa de reconhecimento de expressões faciais, à semelhança das respostas obtidas com a administração aguda do citalopram.

OBJETIVO

2. Objetivo

O objetivo do estudo foi avaliar os efeitos da administração aguda e por via oral do inibidor seletivo da recaptura de serotonina escitalopram em voluntários saudáveis do sexo masculino no reconhecimento de expressões faciais de emoções básicas.

3. Métodos

3.1. Critérios para composição da amostra

Os voluntários foram convidados a participar desse estudo por meio de anúncios no campus da universidade local e mensagens enviadas via correio eletrônico para a comunidade universitária local. Voluntários que responderam aos anúncios foram submetidos inicialmente a uma avaliação por telefone para verificação de alguns critérios mínimos de inclusão e exclusão (Anexo A) previamente estabelecidos, que serão melhor detalhados a seguir.

Posteriormente, os voluntários foram submetidos à Entrevista Clínica Estruturada para DSM-IV (SCID-I) (FIRST et al., 1997), traduzida e adaptada para o Português (DEL-BEN et al., 2001) para a exclusão de quadros psiquiátricos atuais ou prévios e de uma avaliação médica geral para excluir condições clínicas ou neurológicas relevantes, atuais ou prévias, e uso de medicações com alguma ação psicotrópica. Além disso, foram colhidos exames bioquímicos gerais, hemograma, função tireoidiana e sorologias para sífilis e HIV, *screening* urinário de drogas para maconha e cocaína e traçado um eletrocardiograma.

Foram incluídos indivíduos do sexo masculino, com idade entre 18 e 45 anos, que não preencheram critérios diagnósticos para transtornos mentais atuais ou passados, incluindo abuso ou dependência de substâncias, que não apresentassem nenhuma doença crônica ou qualquer alteração nos exames colhidos e que não tivessem feito uso de nenhuma medicação com qualquer ação psicotrópica nos últimos três meses. Não foram utilizadas voluntárias do sexo feminino no estudo devido à preocupação com

possíveis interferências das fases do ciclo menstrual no desempenho das mesmas durante a tarefa. (PEARSON e LEWIS, 2005; THAYER e JOHNSEN, 2000).

3.2. Aspectos éticos

O presente projeto foi aprovado pela Comissão de Normas Éticas Regulamentares do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (Anexo B).

Os voluntários que preencheram os critérios necessários para constituir a amostra do presente estudo foram convidados a participar da pesquisa, sendo esta participação absolutamente voluntária. Foi assegurado ao voluntário no momento do convite que, caso ele não quisesse participar, tal decisão não traria nenhum tipo de prejuízo para ele, bem como houve total liberdade para retirar seu consentimento a qualquer momento no transcorrer da pesquisa e deixar de participar do estudo.

Para todos os voluntários foi lido o termo de consentimento informado (Anexo C), fornecendo-lhes informações sobre a justificativa, objetivos, procedimentos, riscos e benefícios do estudo ao qual estavam sendo convidados a participar. Somente foram aceitos no estudo voluntários que assinaram o termo de consentimento informado.

A todos os voluntários foi garantido o direito de receber informações e esclarecimentos a respeito de qualquer dúvida que surgisse no transcorrer do procedimento e informação atualizada sobre o estudo, ainda que isso pudesse afetar sua vontade de continuar participando. Da mesma forma, foi garantida a segurança de não serem identificados, bem como de que todas as informações fornecidas por eles seriam mantidas sob caráter confidencial.

Foram instruídos a respeito dos possíveis efeitos colaterais do escitalopram. Todas as sessões experimentais foram acompanhadas por um médico psiquiatra.

3.3. Ativação farmacológica

O escitalopram é o mais seletivo dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), largamente utilizado na clínica, devido aos seus efeitos antidepressivos e ansiolíticos, sendo uma droga segura, com baixa incidência de efeitos colaterais. No Brasil é licenciado apenas para uso oral, com a apresentação de comprimidos sulcados de 10 mg, sendo utilizado na faixa de dosagem entre 10 e 30 mg por dia.

Foram utilizados 12 comprimidos de escitalopram de 10 mg do laboratório Lundbeck, que foram colocados em cápsulas idênticas às cápsulas de placebo, confeccionadas na Divisão de Farmácia Industrial do HCFMRP, que nos enviou dois lotes de cápsulas identificadas como drogas A e B, juntamente com um envelope lacrado com as informações das substâncias contidas nas respectivas cápsulas.

As cápsulas identificadas em dois lotes, A e B, foram distribuídas por um pesquisador não envolvido com a realização das sessões experimentais de maneira randômica entre os voluntários. Durante a segunda sessão, os voluntários que receberam a droga A durante a primeira sessão, receberam a droga B e vice-versa, de forma que todos receberam placebo e escitalopram, sendo controles de si mesmos. Constituíram-se, assim, dois grupos distintos de voluntários: Grupo 1, composto pelos voluntários que receberam placebo na primeira sessão e

escitalopram na segunda e Grupo 2, composto pelos voluntários que receberam escitalopram na primeira sessão e placebo na segunda sessão experimental.

3.4. Tarefa de reconhecimento de expressões faciais

A tarefa de reconhecimento de expressões faciais foi desenvolvida na Unidade de Neurociências e Psiquiatria da Universidade de Manchester, do Reino Unido. Esta tarefa consiste na apresentação de fotos de atores do *Pictures of Facial Affect* (EKMAN e FRIESEN, 1976), sendo solicitado aos voluntários que discriminem a expressão emocional representada para cada foto apresentada sucessivamente na tela do computador. O voluntário deve pressionar uma das teclas previamente identificadas no teclado do computador, com seis emoções: alegria, tristeza, medo, raiva, asco e surpresa, além da expressão neutra. Nesta tarefa, as expressões faciais são digitalmente modificadas criando um mosaico entre a expressão emocional completa e a expressão neutra, de maneira que a intensidade da emoção para cada expressão varie de 10 a 100%, em intervalos crescentes de 10%. Para cada emoção, são apresentadas 40 faces, sendo 4 para cada gradação, com 2 faces do sexo masculino e 2 do sexo feminino. Em uma planilha específica do próprio programa pelo qual a tarefa é apresentada é registrada a ocorrência de erro ou acerto para cada foto apresentada.

3.5. Medidas subjetivas

Para a avaliação dos estados subjetivos de humor e ansiedade foram utilizados três instrumentos auto-aplicáveis: o Inventário de Ansiedade Traço-Estado

- formulário traço (Anexo D), a Escala Analógica Visual do Humor (Anexo E) e a Escala de Sintomas Somáticos (Anexo F).

O Inventário de Ansiedade Traço-Estado, formulário traço (IDATE-T) foi desenvolvido por Spielberger et al. (1970) e traduzido e validado para o Português por Biaggio et al. (1979). O IDATE-T mede uma característica relativamente estável de propensão à ansiedade, ou seja, a tendência do indivíduo em reagir a situações percebidas como ameaçadoras com mais ou menos ansiedade. Estudos posteriores de validação do instrumento indicaram que, além de medir a propensão à ansiedade, ele mediria a propensão do indivíduo a experimentar afetos negativos (ANDRADE et al., 2001; GORENSTEIN et al., 1995). O instrumento é composto por 20 itens, com 4 níveis de resposta possíveis (quase nunca, às vezes, freqüentemente e quase sempre).

A Escala Analógica Visual do Humor (VAMS), desenvolvida por Norris (1971) e traduzida e adaptada para o português por Zuardi e Karniol (1981), 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 (ZUARDI et al., 1993): fator ansiedade, fator sedação mental, fator sedação física e fator outros sentimentos e atitudes. Em estudos posteriores (PARENTE et al., 2005), a nomenclatura dos fatores sedação física e outros sentimentos e atitudes foram modificados para, respectivamente, confusão mental e desconforto, com o objetivo de melhor descrever o que esses fatores discriminam. A nomenclatura mais atual será a adotada nesse estudo.

A Escala de Sintomas Somáticos (ESS) consiste de 21 itens compostos por queixas físicas relacionadas à ansiedade, com seis níveis de respostas possíveis (nada, muito pouco, pouco, moderadamente, muito, extremamente). Este instrumento tem sido utilizado em estudos com psicofármacos (PARENTE et al., 2005), pois também é útil para registrar e mensurar a ocorrência de efeitos colaterais dessas medicações.

Antes do início de cada sessão experimental, os sujeitos foram treinados para o preenchimento destes instrumentos de avaliação.

3.6. Procedimentos

Os procedimentos adotados no estudo estão representados na tabela 2.

Os voluntários chegaram ao local de realização do estudo no período da manhã, após tomarem o desjejum, com a recomendação de terem evitado bebidas que contivessem cafeína ou qualquer outra xantina, evitado ingerir bebida alcoólica nas 24 horas anteriores e procurado manter um horário de sono regular.

Ao chegar, os voluntários recebiam instruções gerais sobre os procedimentos a serem realizados durante a sessão, com informações de que já tinham ciência desde o processo de seleção. Em seguida, permaneciam mais quinze minutos em repouso para habituação ao local e redução da ansiedade inicial, sendo então solicitado o preenchimento das escalas subjetivas de ansiedade e humor - VAMS, ESS e IDATE, sendo essa última aplicada apenas uma vez, enquanto que as demais também em outras três ocasiões. Essas eram consideradas as medidas *basais*.

Logo após o preenchimento das escalas, o voluntário era solicitado a ingerir a cápsula contendo escitalopram 10 mg ou placebo e permanecia em repouso por uma hora e cinquenta minutos, para que se atingisse o pico plasmático da droga. Nesse período era facultada a leitura de jornais e revistas, com a recomendação de que não adormecessem.

Durante o período de repouso, eram feitas instruções e preparação para os exames de imagem com ressonância magnética funcional (fMRI), que fizeram parte de outro estudo envolvendo os mesmos voluntários.

Ao final do período de repouso, era solicitado novamente o preenchimento das escalas VAMS e ESS (medidas *pré-scanner*). Em seguida era feita a coleta dos dados do estudo de neuroimagem funcional.

Após a saída do scanner, as escalas (VAMS e ESS) eram novamente preenchidas (medidas *pós-scanner*) e em seguida iniciava-se a tarefa de reconhecimento de expressões faciais. Os voluntários recebiam as instruções para a realização da tarefa e tinham três blocos de testes para um breve treinamento, antes de se iniciar o registro do desempenho.

Ao final, as escalas (VAMS e ESS) eram preenchidas pela última vez (medidas *finais*), encerrando os procedimentos.

A segunda sessão, com os mesmos voluntários, ocorreu com uma média de intervalo de 6 semanas, com desvio padrão de 5,29, variando de 2 a 12 semanas.

Tabela 2: Procedimentos executados durante sessão experimental.

Tempo previsto	Duração (em minutos)	Procedimento
0:00	5	□ Admissão
0:05	5	□ Instruções gerais sobre os procedimentos
0:15	15	□ Repouso
0:25	5	□ Medidas basais (VAMS/ESS e IDATE)
0:30	0	□ Ingestão da droga
0:30	1:40	□ Repouso
2:10	10	□ Preparação para exames de imagem
2:20	5	□ Medidas pré-scanner (VAMS/ESS)
2:25	40	□ Coleta de dados de para estudo de neuroimagem
3:10	5	□ Medidas pós-scanner (VAMS/ESS)
3:15	30	□ Reconhecimento explícito de expressões faciais
3:45	5	□ Medidas finais (VAMS/ESS)

VAMS/ESS e IDATE: escalas de auto-avaliação

3.7. Análise estatística

Os dados foram analisados utilizando o programa estatístico SPSS, versão 13.0.

Os escores médios da IDATE-T dos dois grupos foram analisados por meio de análise de variância (ANOVA) de uma via.

Os quatro fatores da VAMS e o escore total da ESS foram analisados através de análise multivariada de variância (MANOVA) de medidas repetidas, com correção de Huynh-Feldt. Foram considerados os fatores: seqüência de tratamento (grupo 1 = placebo na primeira sessão e escitalopram na segunda ou grupo 2 = escitalopram na primeira sessão e placebo na segunda), tratamento (placebo ou escitalopram) e fases (basal, pré-scanner, pós-scanner e final). No caso de interações significativas,

uma MANOVA de medidas repetidas foi aplicada em cada tratamento, separadamente. O teste *t*-pareado foi aplicado para a comparação dos tratamentos (escitalopram & placebo) para cada fase da sessão experimental.

O desempenho durante a tarefa de reconhecimento de expressões faciais foi mensurado pela medida de acurácia, definida pelo número de respostas corretas para cada nível de intensidade da emoção apresentada dividido pelo número total de estímulos apresentados para a mesma emoção e nível de intensidade. A acurácia foi analisada por meio de MANOVA de medidas repetidas, com correção de Huynh-Feldt. . Para as interações significativas, foi usado o teste de Bonferroni para comparações múltiplas. Uma análise inicial sobre os possíveis efeitos da repetição do experimento foi realizada, considerando como fatores intra-sujeito a ordem da sessão experimental (primeira ou segunda) e o tipo de emoção apresentada (alegria, tristeza, raiva, medo, asco ou surpresa) e como fator entre-sujeitos a seqüência de tratamento (grupo 1: placebo na primeira sessão e escitalopram na segunda ou grupo 2: escitalopram na primeira e placebo na segunda sessão). O efeito do tratamento foi analisado considerando-se como fatores intra-sujeito a emoção apresentada (alegria, tristeza, raiva, medo, asco ou surpresa), a intensidade da emoção (10 níveis), o gênero da face (masculino ou feminino) e o tratamento utilizado (escitalopram ou placebo) e como fator entre-sujeitos a seqüência de tratamento (grupo 1: placebo na primeira sessão e escitalopram na segunda ou grupo 2: escitalopram na primeira e placebo na segunda sessão). Interações significativas foram seguidas de testes *post hoc* utilizando MANOVA de medidas repetidas para cada emoção, seguidas de testes *t*-pareado para o delineamento cruzado e teste *t*-independente para a análise preliminar.

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

4. Resultados

4.1. Caracterização da Amostra

De um total de vinte e sete voluntários selecionados na triagem por telefone, quinze foram excluídos, a maioria por apresentar consumo elevado de álcool ou outras drogas de abuso (oito, no total), alguns por apresentar quadros psiquiátricos como Fobia Simples (três) e outros por terem doenças clínicas que poderiam interferir nos resultados, como hipotireoidismo (dois). Outros dois voluntários foram excluídos por terem participado de apenas uma sessão. Foram incluídos doze voluntários que preencheram todos os critérios de inclusão e não apresentavam nenhum dos critérios de exclusão descritos acima. A idade média dos voluntários foi de 24,17 anos, variando entre 21 e 27, com desvio padrão de 2,17. Todos tinham algum contato prévio com o local de realização dos experimentos e com a máquina de ressonância nuclear magnética, sendo que dois eram médicos residentes e o restante eram estudantes de medicina, entre o terceiro e o sexto anos da faculdade.

4.2. Medidas subjetivas

4.2.1. Inventário de AnsiedadeTraço-Estado, formulário traço (IDATE-T)

A pontuação média da IDATE-T foi de 29,33 ($dp = 4,14$), não havendo diferenças entre os grupos de voluntários – grupo 1: média = 29,40 ($dp = 1,82$); grupo 2: 29,29 ($dp = 5,41$).

Esses valores foram considerados baixos em estudos com a população brasileira (ANDRADE et al., 2001; GORENSTEIN et al., 1995).

4.2.2. Escala Visual Analógica de Humor (VAMS)

4.2.2.1. Fator Ansiedade

Os dados referentes ao fator ansiedade da VAMS estão representados na figura 1. A MANOVA de medidas repetidas mostrou diferenças significativas apenas entre as fases do experimento [$F(3;24) = 3,828$; $p = 0,023$]. Não foram detectadas diferenças estatisticamente significativas nos fatores tratamento [$F(1; 8) = 0,041$; $p = 0,845$] ou seqüência de tratamento [$F(1; 8) = 0,541$; $p = 0,483$], nem interação entre os fatores seqüência de tratamento e tratamento [$F(1;8) = 1,916$; $p = 0,204$], tratamento e fases [$F(3;24) = 0,712$; $p = 0,554$] ou fases e seqüência de tratamento [$F(3;24) = 2,259$; $p = 0,107$].

Figura 1: Média do fator ansiedade da VAMS, durante as fases (inicial, basal, pré-scanner, pós-scanner e final) das sessões experimentais.

4. 2.2.2. Fator Sedação Mental

A MANOVA de medidas repetidas mostrou diferenças entre as fases do experimento [$F(2,99; 23,93) = 7,208$; $p = 0,001$]. Não foram detectadas diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos [$F(1; 8) = 0,008$; $p = 0,930$] ou entre os grupos [$F(1; 8) = 0,125$; $p = 0,914$], mas observou-se uma tendência a interações significativas entre os fatores seqüência de tratamento e tratamento [$F(1;8) = 4,477$; $p = 0,067$] e entre os fatores fases e seqüência de tratamento [$F(2,99;23,93) = 2,852$; $p = 0,059$] e uma diferença significativa na interação entre os fatores tratamento e fases [$F(3;24) = 4,376$; $p = 0,014$] – figura 2 .

Houve uma diferença significativa entre os tratamentos nas medidas basais ($t_{11} = -2,55$; $p = 0,027$). A MANOVA de medidas repetidas aplicada de maneira independente mostrou efeito de fases em ambos os tratamentos [placebo $F(3,24) = 6,951$; $p = 0,002$; escitalopram $F(3,30) = 4,868$; $p = 0,007$]. Sob efeito do placebo, as medidas pós-scanner diferiram significativamente das medidas basais, mas não foram detectadas diferenças significativas, em relação à medida basal, sob efeito do escitalopram.

Figura 2: Média do fator sedação mental da VAMS, durante as fases (inicial, basal, pré-scanner, pós-scanner e final) da sessão experimental. * = diferença significativa nas medidas basais (t pareado, $p < 0,05$); ** = diferença significativa da medida pós-scanner em relação à medida basal, sob efeito do placebo.

4. 2.2.3. Fator Confusão Mental

A MANOVA de medidas repetidas mostrou diferenças apenas entre as fases do experimento [$F(1,86; 18,58) = 3,85$; $p = 0,043$]. Não foram detectadas diferenças estatisticamente significativas nos fatores tratamento [$F(1; 10) = 1,71$; $p = 0,221$] ou seqüência de tratamento [$F(1; 8) = 0,300$; $p = 0,596$], nem interação entre os fatores seqüência de tratamento e tratamento [$F(1;10) = 2,196$; $p = 0,169$], tratamento e fases [$F(1,68;16,79) = 0,792$; $p = 0,449$] ou fases e seqüência de tratamento [$F(1,86; 18,58) = 0,018$; $p = 0,977$] – figura 3.

Figura 3: Média do fator confusão mental da VAMS, durante as fases (inicial, basal, pré-scanner, pós-scanner e final) das sessões experimentais.

4. 2.2.4. Fator Desconforto

A MANOVA de medidas repetidas mostrou diferenças apenas entre as fases do experimento [$F(2,02; 16,14) = 5,52; p = 0,015$]. Não foram detectadas diferenças estatisticamente significativas nos fatores tratamento [$F(1; 8) = 0,012; p = 0,916$] ou seqüência de tratamento [$F(1; 8) = 0,580; p = 0,468$], nem interação entre os fatores seqüência de tratamento e tratamento [$F(1;8) = 3,098; p = 0,116$], tratamento e fases [$F(3;24) = 1,955; p = 0,148$] ou fases e seqüência de tratamento [$F(2,02; 16,14) = 0,030; p = 0,971$] – figura 4.

Figura 4: Média do fator desconforto da VAMS, durante as fases (inicial, basal, pré-scanner, pós-scanner e final) das sessões experimentais.

4.2.3. Escala de Sintomas Somáticos (ESS)

A ESS foi analisada considerando a soma dos itens individuais. A MANOVA de medidas repetidas mostrou diferenças apenas entre as fases do experimento [$F(2,43; 24,30) = 9,232$; $p = 0,001$]. Não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas nos fatores tratamento [$F(1; 10) = 0,150$; $p = 0,707$] ou seqüência de tratamento [$F(1; 10) = 0,199$; $p = 0,665$], nem interação entre os fatores seqüência de tratamento e tratamento [$F(1;10) = 0,020$; $p = 0,891$], tratamento e fases [$F(2,41; 24,12) = 2,274$; $p = 0,116$] ou fases e seqüência de tratamento [$F(2,43; 24,30) = 0,741$; $p = 0,512$] – figura 5.

Figura 5: Média da soma dos itens da ESS durante as fases (inicial, basal, pré-scanner, pós-scanner e final) das sessões experimentais.

4.3. Tarefa de reconhecimento de expressões faciais

4.3.1. Análise global

Considerando-se todas as emoções, independentemente do tratamento, evidenciou-se uma diferença significativa no desempenho dependendo da emoção avaliada [fator emoção $F(4,42; 44,23) = 9,92$; $p < 0,001$]. Como mostrado na figura 6, as expressões faciais de alegria foram reconhecidas com maior precisão em relação às demais. Também a emoção de tristeza foi mais reconhecida quando comparada às emoções de raiva, asco e medo, não havendo diferença em relação à emoção de surpresa (Bonferroni, $p < 0,05$).

Figura 6: Acurácia no reconhecimento de cada emoção apresentada na tarefa de reconhecimento de expressões faciais, independentemente do tratamento. * = diferença estatisticamente significativa de raiva, asco, medo, tristeza e surpresa; ** = diferença estatisticamente significativa de raiva, asco e medo ($p < 0,05$).

4.3.2. Ordem das sessões experimentais

A análise preliminar indicou que, em geral, os voluntários se saíram melhor na segunda sessão do que na primeira [fator ordem $F(1,10) = 10,64$; $p = 0,009$]. Porém, quando considerado as emoções específicas, essa diferença foi significativa apenas para as faces de asco ($t = 3,59$; $df = 11$; $p = 0,004$), com uma tendência para as faces de raiva ($t = 2,10$; $df = 11$; $p = 0,060$) e surpresa ($t = 1,85$; $df = 11$; $p = 0,091$), como mostrado na figura 7.

Figura 7: Acurácia no reconhecimento de cada emoção apresentada na tarefa de reconhecimento de expressões faciais de acordo com a ordem das sessões. * = diferença estatisticamente significativa entre as sessões ($p=0.04$); ** = apenas tendência à diferença significativa ($p=0.06$ para raiva e $p=0.091$ para surpresa).

4.3.2.1. Interação entre ordem das sessões experimentais e tratamento

Quando considerado o fator tratamento, a melhora do desempenho durante a segunda sessão ocorreu principalmente sob efeito do escitalopram [interação ordem e tratamento $F(1,10) = 10,74$; $p = 0,008$], como mostrado na figura 8.

Figura 8: Acurácia global na tarefa de reconhecimento de expressões faciais de acordo com a ordem das sessões e a sequência de tratamento. * = diferença estatisticamente significativa entre as sessões ($p < 0,05$).

A análise preliminar indicou um efeito do tratamento sobre a ordem das sessões [interação ordem e sequência de tratamento $F(3,20;31,98) = 10.91$; $p < 0,001$]. Assim, procedeu-se a uma análise sobre os efeitos do tratamento em cada sessão experimental, comparando-se o desempenho dos grupos 1 e 2. Embora o tamanho da amostra tenha sido um pouco reduzido (5 voluntários no grupo 1 e 7 voluntários no grupo 2), tal análise preliminar é importante para se interpretar o modelo de delineamento cruzado. Uma interação significativa entre emoção e tratamento foi encontrada nas duas sessões experimentais [primeira, $F(4,22;42,24)=4,67$; $p = 0,003$; segunda, $F(5,50) = 6,41$; $p < 0,001$]. Uma análise *post hoc* indicou que o escitalopram melhorou a identificação das faces de tristeza em ambas as sessões experimentais (primeira, $t = 5,02$; $df = 10$; $p = 0,001$; segunda, $t = 3,28$; $df = 10$; $p = 0,008$) e melhorou a identificação das faces de raiva apenas na segunda sessão experimental ($t = 3,02$; $df =$

10; $p = 0,013$). Nenhum efeito isolado de seqüência de tratamento foi encontrado [$F(1,10) = 0,36$; $p = 0,561$], mas houve uma interação significativa entre seqüência de tratamento e tratamento utilizado [$F(1,10) = 10,74$; $p = 0,008$]. Na análise individual para cada emoção, essa interação atingiu diferença significativa para as expressões faciais de raiva [$F(1,10) = 16,49$; $p = 0,002$] e asco [$F(1,10) = 12,00$; $P = 0,006$]. Como indicado na análise preliminar, o escitalopram administrado na segunda sessão facilitou o reconhecimento de expressões faciais aversivas. Nenhum efeito de seqüência de tratamento foi encontrado para as expressões faciais de tristeza [$F(1,10) = 0,24$; $p = 0,633$], surpresa [$F(1,10) = 2,86$; $p = 0,122$] ou alegria [$F(1,10) = 2,55$; $p = 0,141$]. Esses dados estão representados na figura 9.

Figura 9: Acurácia no reconhecimento de cada emoção apresentada na tarefa de reconhecimento de expressões faciais de acordo com a ordem das sessões e o tratamento recebido. * = diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos para comparações individuais de cada emoção ($p < 0,05$).

4.3.3. Efeitos do tratamento

O escitalopram, administrado na dose de 10 mg, interferiu no reconhecimento das diferentes expressões emocionais [interação tratamento e emoção, $F(3,17;31,73) = 11,01$; $p < 0,001$]. A análise individual de cada emoção confirmou os efeitos sobre as faces de tristeza e raiva, indicados na análise preliminar. O escitalopram aumentou a identificação das expressões faciais de raiva [$F(1,10) = 18,78$; $p = 0,001$] e tristeza [$F(1,10) = 27,80$; $p < 0,001$]. Por outro lado, um efeito não previsto na análise preliminar do escitalopram prejudicando o reconhecimento da expressão facial de alegria também foi encontrado [$F(1,10) = 5,18$; $p = 0,046$]. Esses dados estão representados na figura 10. Não foram encontradas diferenças significativas entre placebo e escitalopram para as emoções de asco [$F(1,10) = 0,004$; $p = 0,954$], surpresa [$F(1,10) = 2,58$; $p = 0,139$] e medo [$F(1,10) = 0,52$; $p = 0,487$].

Figura 10: Acurácia no reconhecimento de cada emoção apresentada na tarefa de reconhecimento de expressões faciais de acordo com o tratamento recebido. * = diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos ($p < 0.05$).

4.3.4. Gênero das faces

Houve diferença significativa no desempenho dos voluntários quando se considera o gênero das faces, com uma tendência geral para reconhecer melhor as faces femininas [fator gênero das faces, $F(1,10) = 85,46$; $p < 0,001$]. Na análise individual das emoções, essa diferença entre os gêneros das faces foi significativa para as emoções de raiva [$F(1,10) = 9,53$; $p = 0,011$], asco [$F(1,10) = 64,82$; $p < 0,001$], tristeza [$F(1,10) = 26,79$; $p = 0,012$], surpresa [$F(1,10) = 26,79$; $p < 0,001$] e alegria [$F(1,10) = 9,19$; $p = 0,013$], sempre com tendência a reconhecer melhor as expressões emocionais de faces femininas. Não houve diferença no reconhecimento dos gêneros das faces apenas para as expressões faciais de medo [$F(1,10) = 0,75$; $p = 0,406$]. Esses dados estão representados na figura 11.

Figura 11: Acurácia no reconhecimento de cada emoção apresentada na tarefa de reconhecimento de expressões faciais de acordo com o gênero da face. * = diferença estatisticamente significativa entre os gêneros ($p < 0.05$).

4.3.4.1. Interação entre gênero das faces e tratamento

Encontrou-se também uma influência do gênero das faces sobre o efeito do tratamento [interação entre emoção, tratamento e gênero da face, $F(5,50) = 14,16$; $p < 0,001$]. Como mostrado nas figuras 12 e 13, essa influência foi significativa principalmente para as expressões faciais de tristeza [$F(1,10) = 27,83$; $p < 0,001$] e alegria [$F(1,10) = 28,36$; $p < 0,001$], respectivamente. O escitalopram aumentou o reconhecimento de tristeza em faces masculinas [fator tratamento, $F(1,10) = 54,94$; $p < 0,001$], sem interferir com o reconhecimento das faces femininas de tristeza [fator tratamento, $F(1,10) = 1,03$; $p = 0,333$]. Além disso, a droga apresentou efeitos opostos sobre o reconhecimento das expressões faciais de alegria, piorando seu reconhecimento em faces masculinas [fator tratamento, $F(1,10) = 19,18$; $p = 0,001$] e melhorando o reconhecimento das expressões de alegria em faces femininas [fator tratamento, $F(1,10) = 7,32$; $p = 0,022$].

Figura 12: Efeito do escitalopram 10 mg sobre o reconhecimento da emoção de tristeza na tarefa de reconhecimento de expressões faciais de acordo com o gênero da face e a intensidade da emoção apresentada. * = diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos ($p < 0,05$).

Figura 13: Efeito do escitalopram 10 mg sobre o reconhecimento da emoção de alegria na tarefa de reconhecimento de expressões faciais de acordo com o gênero da face e a intensidade da emoção apresentada. * = diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos ($p < 0.05$).

Para a emoção de surpresa foi observado uma interação significativa entre o gênero das faces, as gradações de intensidade da expressão facial e o tratamento [$F(6,62; 66,18) = 7,02$; $p < 0,001$], como mostrado na figura 14. O escitalopram prejudicou o reconhecimento da expressão de surpresa, tanto em faces femininas [fator tratamento, $F(1,10) = 6,11$; $p = 0,033$] quanto em faces masculinas [interação tratamento e gradação, $F(6,06;10) = 2,85$; $p = 0,016$], especialmente nas gradações intermediárias - entre 30 e 50 % para as faces femininas (30%, $t = 3,45$; $df = 11$; $p = 0,01$; 40%, $t = 4,06$; $df = 11$; $p = 0,002$ e 50%, $t = 2,97$; $df = 11$; $p = 0,01$) e entre 60 e 70 % para as faces masculinas (60%, $t = 2,35$; $df = 11$; $p = 0,04$ e 70%, $t = 2,70$; $df = 11$; $p = 0,02$).

Figura 14: Efeito do escitalopram 10 mg sobre o reconhecimento da emoção de surpresa na tarefa de reconhecimento de expressões faciais de acordo com o gênero da face e a intensidade da emoção apresentada. * = diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos ($p < 0.05$).

5. Discussão

De forma geral, os resultados encontrados indicam que a modulação aguda da neurotransmissão serotoninérgica através da administração de uma dose única de escitalopram via oral interferiu na identificação de expressões faciais de emoções básicas em voluntários saudáveis do sexo masculino, sem interferir nos estados subjetivos de humor e ansiedade. Especificamente, a administração aguda de escitalopram facilitou o reconhecimento de emoções negativas, como faces de raiva e tristeza e prejudicou o reconhecimento de emoções positivas como as faces masculinas de alegria. Os resultados encontrados também indicaram que fatores como a ordem de administração do tratamento e o gênero da face também influenciam o processo de reconhecimento das expressões faciais.

Esses achados estão de acordo com a concepção de que os antidepressivos atuam, pelo menos em parte, mudando a forma que os estímulos emocionais são reconhecidos e interpretados pelo indivíduo (HARMER et al., 2003a; SERRA et al., 2006). Porém, nossos resultados não corroboram relatos anteriores que mostravam que a administração aguda de inibidores seletivos da recaptura de serotonina (ISRS) afetavam principalmente o reconhecimento de expressões faciais de medo (ATTENBURROW et al., 2003; BHAGWAGAR et al., 2004; BROWNING et al., 2007; HARMER et al., 2003a). Essa discrepância pode estar relacionada ao dimorfismo sexual no processamento de emoções, pois esses estudos foram feitos apenas com mulheres (ATTENBURROW et al., 2003; BHAGWAGAR et al., 2004; HARMER et al., 2003a) ou com ambos os sexos de uma forma não balanceada, predominando voluntárias do sexo feminino (BROWNING et al., 2007).

Vários estudos indicam diferenças entre os gêneros na forma de perceber, interpretar e reagir a estímulos com valência emocional como as expressões faciais de emoções básicas (McCLURE et al., 2004; MORRIS-PRATHER et al., 1996; STROUD et al., 2002). Em geral, as mulheres são mais precisas que os homens em identificar e nomear as emoções nos outros e reagem de forma mais intensa a estímulos ameaçadores, incluindo faces de medo (THAYER e JOHNSEN, 2000; WILLIAMS e MATTINGLEY, 2005). Também tendem a ser mais habilidosas para expressar as emoções (BECKER et al., 2005; DIMBERG E LUNDQUIST, 1990; McCLURE, 2000), o que pode explicar o achado de que, à exceção da expressão de medo, todas as outras foram mais reconhecidas em faces femininas quando comparadas às faces masculinas, independentemente do tratamento utilizado. Além disso, vários estudos de neuroimagem reforçam essa diferenciação sexual, indicando que diferentes regiões cerebrais são ativadas em homens e mulheres ao reconhecer expressões emocionais de emoções básicas (LEE et al., 2002; McCLURE et al., 2004; WRASE et al., 2003). Utilizando ressonância magnética funcional, Lee et al. (2002) demonstraram que essa diferença entre os padrões de ativação neuronal observados entre homens e mulheres para o reconhecimento de expressões faciais também ocorre para as expressões de alegria e tristeza. Por outro lado, estudo recente com um grande número de participantes (156 no total) de ambos os sexos demonstrou que as faces de raiva, quando expressas por atores masculinos, foram notadas mais rapidamente por ambos os sexos, mas principalmente pelos homens (WILLIAMS e MATTINGLEY, 2005). O fato de não ter sido incluído mulheres em nosso estudo nos impossibilita de explorar melhor essa hipótese e fazer comparações entre os gêneros.

Também foi encontrado interferência do escitalopram sobre o reconhecimento da expressão facial de surpresa. Tanto em faces femininas quanto em faces masculinas o escitalopram prejudicou o reconhecimento das expressões faciais de surpresa. Esse efeito foi identificado especialmente nas intensidades intermediárias do gradiente de expressões faciais, indicando tratar-se de um efeito mais sutil. A expressão facial de surpresa apresenta uma natureza ambígua, podendo representar uma reação a um evento negativo ou positivo. É também bastante similar à expressão facial de medo, apresentando várias características em comum como os olhos arregalados e as sobrancelhas levantadas, indicando a detecção de algum estímulo relevante no ambiente (KIM et al., 2003). De fato, voluntários saudáveis que identificam corretamente a expressão facial de medo quando estas foram apresentadas por mais de 34 milissegundos nomearam essas mesmas faces como sendo de surpresa caso elas fossem apresentadas por menos de 34 milissegundos (OGAWA e SUZUKI, 1999). Estudos de neuroimagem funcional também demonstraram que a expressão de surpresa ativa as mesmas áreas relacionadas ao processamento de medo, como a amígdala ventral, quando ela é contextualizada de forma negativa, mas não quando contextualizada de forma positiva (KIM et al., 2003, 2004), reforçando sua natureza ambígua e indicando que a sua interpretação pode ser influenciada pelo contexto ambiental ou pelo estado subjetivo do indivíduo. Assim, é possível que o escitalopram tenha provocado um viés na interpretação da expressão facial de surpresa (p.ex.: ser reconhecida como medo), prejudicando seu reconhecimento. Como o programa utilizado neste estudo não registrou a emoção escolhida, quando identificada incorretamente, não foi possível avaliar essa hipótese e determinar se ocorreu um viés específico para uma determinada expressão facial ou se ocorreram erros aleatórios.

No presente estudo encontramos um prejuízo na identificação de faces de alegria sob efeito do escitalopram, um resultado que é aparentemente divergente de estudos prévios que mostraram facilitação no reconhecimento de alegria, tanto após a administração de ISRS (HARMER et al., 2003a), quanto após a suplementação aguda de triptofano (ATTENBURROW et al., 2003). Porém, quando analisamos o gênero das faces encontramos que o escitalopram diminuiu o reconhecimento de alegria em faces masculinas, mas melhorou o reconhecimento de alegria em faces femininas. Assim, a inconsistência entre os resultados encontrados nesse trabalho em relação aos estudos relatados pode ser devida à diferença no reconhecimento do gênero das faces, um fator não devidamente avaliado nos estudos anteriores, e que também pode se relacionar ao dimorfismo sexual discutido anteriormente.

Até onde sabemos, esse é o primeiro estudo que encontrou interferência no reconhecimento de expressões faciais de tristeza após administração aguda de um ISRS. Isso pode estar relacionado ao fato de termos utilizado um desenho experimental tipo *crossover*, ou de delineamento cruzado, pois existem vários indícios de que diferenças individuais em relação aos traços de ansiedade e outras características de personalidade são importantes para o processamento emocional, incluindo o reconhecimento de expressões faciais (ETKIN et al., 2004; SURCINELLI et al., 2006). Indivíduos com elevados índices de ansiedade-traço reconhecem estímulos ameaçadores, incluindo faces de medo, mais precisamente do que indivíduos com índices baixos de ansiedade-traço (SURCINELLI et al., 2006). Altos índices de neuroticismo foram associados com maior processamento de informações negativas em tarefas de categorização emocional e maiores limiares para a identificação de alegria em expressões faciais (CHAN et al., 2007). Além disso, diferentes substratos neurais para o reconhecimento de expressões faciais são

ativados dependendo do nível de ansiedade-traço (ETKIN et al., 2004) ou outras medidas de tendência a ansiedade (STEIN et al., 2007). Também a responsividade da amígdala às expressões faciais depende do nível de ansiedade do indivíduo (SOMERVILLE et al., 2004). Assim, características de personalidade podem determinar diferenças individuais no desempenho em tarefas de reconhecimento de expressões emocionais. Essas diferenças são eliminadas quando se utiliza um desenho experimental tipo *crossover*, melhorando a sensibilidade dos testes para as variáveis de interesse. Importante ressaltar que os voluntários que participaram do estudo apresentaram níveis baixos de ansiedade-traço (pontuação média da IDATE-T de 29,33,), com grande homogeneidade entre os grupos (grupo 1: média = 29,40; grupo 2: 29,29). A maioria dos estudos que pesquisou os efeitos da manipulação serotoninérgica sobre o reconhecimento de expressões faciais não utilizou medidas de traços de ansiedade (ATTENBURROW et al., 2003; FUSAR-POLI et al., 2007; HARMER et al., 2002, 2003a, 2003b, 2003c). Outros utilizaram voluntários com altos índices de ansiedade-traço - acima de 60 de pontuação na IDATE (HARMER et al., 2004) ou se preocuparam apenas com a homogeneidade entre os grupos (BROWNING et al., 2007; ROISER et al., 2007). Além disso, existem evidências de que, além de medir a propensão à ansiedade, a pontuação da IDATE refletiria a propensão do indivíduo a experimentar afetos negativos de uma forma geral, o que pode ser um indicador de predisposição à psicopatologia (ANDRADE et al., 2001; GORENSTEIN et al., 1995). Dessa forma, é possível que parte das diferenças observadas no presente estudo em relação a trabalhos anteriores esteja relacionada à propensão dos voluntários em experimentar ansiedade ou outros afetos negativos, ainda que não tenham nenhum diagnóstico psiquiátrico formal.

Embora alguns estudos de microdiálise em animais tenham demonstrado aumento da concentração extracelular de 5-HT no córtex cerebral após administração aguda de ISRS (DAVID et al., 2003; FELTON et al., 2003; MORET e BRILEY, 1996), outros estudos demonstraram haver um aumento mais significativo nos núcleos da rafe quando comparados às concentrações obtidas no neocórtex (BEL e ARTIGAS, 1992). Nesse sentido, é possível que doses baixas de ISRS aumentem preferencialmente as concentrações extracelulares de 5-HT nas regiões onde estão os corpos celulares dos neurônios serotoninérgicos, reduzindo sua taxa de disparos devido à estimulação dos auto-receptores inibitórios 5-HT_{1A}, localizados nos corpos celulares (GARTSIDE et al., 1995), levando a uma redução da liberação de serotonina e uma redução de sua concentração pós-sináptica nas regiões de projeção serotoninérgica, como o córtex cerebral. Além disso, estudos com técnicas de imunorreatividade que demonstram a expressão do proto-oncogene *c-fos* - tido como um marcador de atividade neuronal - mostraram que após administração aguda de ISRS a expressão de *c-fos* varia consideravelmente nas diferentes regiões cerebrais pesquisadas e depende da dose da droga utilizada, do tempo de administração e da associação ou não com paradigmas de estresse (JONGSMA et al., 2002; LINO-DE-OLIVEIRA et al., 2001).

Dessa forma, os efeitos opostos encontrados sobre o reconhecimento das expressões faciais de alegria e tristeza sugerem que a administração aguda de escitalopram pode induzir um decréscimo inicial na transmissão serotoninérgica. Essa proposição estaria de acordo com evidências clínicas de piora inicial de alguns sintomas, como inquietação e insônia após o início do tratamento com ISRS e a conhecida latência de resposta clínica a esses medicamentos, para a melhora dos sintomas depressivos (BLIER e DE MONTIGNY, 1998), além de se correlacionar

com a visão amplamente aceita de que um prejuízo da neurotransmissão serotoninérgica estaria relacionado à fisiopatologia dos transtornos depressivos (MAES et al., 1994; STAHL, 1998). Nesse sentido, estudos com pacientes deprimidos indicaram haver um maior reconhecimento de expressões faciais de afetos negativos quando comparados a controles saudáveis (BOUHUYS et al., 1999; ERWIN et al., 1992; GUR et al., 1992). Bhagwagar et al. (2004) demonstraram que mulheres eutímicas com história prévia de depressão reconheciam mais as faces de medo quando comparadas com controles saudáveis sem história anterior de transtorno depressivo e que esse efeito se invertia quando era administrado citalopram endovenoso. Também estudos de neuroimagem funcional corroboram essas hipóteses. Sheline et al. (2001), utilizando ressonância magnética funcional, demonstraram que pacientes deprimidos quando comparadas aos controles saudáveis apresentavam uma resposta acentuada da amígdala às faces, especialmente às faces de medo, que era normalizado após 8 semanas de tratamento com sertralina, um ISRS, na dose de 100 mg/dia. Roiser et al. (2007), utilizando um paradigma com palavras de conteúdo emocional, mostraram que a depleção aguda de triptofano atenuou o viés natural para a percepção de estímulos com valência positiva e, através de ressonância magnética funcional, demonstraram haver correlação entre essa mudança no viés positivo e aumento da atividade neuronal em regiões que têm sido implicadas na fisiopatologia dos transtornos depressivos, como o córtex cingulado posterior.

A grande maioria dos estudos com desafios farmacológicos e o paradigma de reconhecimento de expressões faciais utilizou o citalopram devido à sua seletividade de ação, boa tolerabilidade e disponibilidade para uso endovenoso. Embora o escitalopram utilizado no presente estudo seja o s-enantiômetro da droga racêmica

citalopram, vários estudos têm indicado que o primeiro é mais potente e tem um início mais rápido de ação do que a droga racêmica (MORK et al., 2003; SANCHEZ et al., 2003). Estudos com tomografia por emissão de pósitrons (SPECT) indicaram que o escitalopram apresenta uma maior taxa de ocupação dos transportadores de serotonina quando comparado ao citalopram (KLEIN et al., 2006). Além disso, estudos com medidas eletrofisiológicas *in vivo* mostraram que o escitalopram é quatro vezes mais potente que o citalopram em suprimir os disparos dos neurônios serotoninérgicos do núcleo dorsal da rafe (EL MANSARI et al., 2005). Assim, essas diferenças podem contribuir para as discrepâncias observadas entre o presente estudo e trabalhos anteriores que utilizaram a droga racêmica citalopram.

Outro achado interessante foi a interação entre efeito da droga e a ordem de administração do tratamento. O escitalopram administrado na segunda sessão experimental melhorou o desempenho global dos voluntários e, especialmente, o reconhecimento das faces de asco, raiva e surpresa, sugerindo um efeito sobre a recordação de material previamente aprendido. O sistema serotoninérgico há tempos tem sido implicado nos processos de aprendizado e memória (DISMUKES e RAKE, 1972; MENESES e HONG, 1995). Apesar de alguns resultados inconsistentes iniciais em modelos animais, recentemente tem ficado cada vez mais claro o papel relevante da serotonina na regulação dos processos de aprendizado e memória, especialmente em situação de grande demanda cognitiva (BUHOT et al., 2000; HARMER et al., 2002). No entanto, trata-se de uma relação complexa ainda não completamente esclarecida. A serotonina pode interferir com a memória tanto direta quanto indiretamente, através da modulação do sistema colinérgico e glutamatérgico. Estudos com agonistas e antagonistas específicos dos receptores serotoninérgicos indicaram haver diferentes efeitos destes sobre a memória.

Enquanto os subtipos 5-HT₂ e 5-HT₄ apresentam efeito positivo sobre o aprendizado e memória, os subtipos 5-HT₁ e 5-HT₃ parecem prejudicar os mesmos processos (BUHOT et al., 2000). Assim, os efeitos de uma droga com ação sobre o sistema serotoninérgico em relação ao aprendizado e os processos de memória podem variar substancialmente, de acordo com seu perfil de ação.

Por fim, a ausência de efeito do escitalopram sobre as medidas subjetivas de humor e ansiedade reforçam a idéia de que a modulação do sistema serotoninérgico sobre o reconhecimento de emoções, como as expressões faciais de emoções básicas, pode ocorrer de maneira independente de alterações nos estados de humor e ansiedade, sugerindo tratar-se de um efeito específico sobre os processos cognitivos. Essa constatação tem uma implicação importante para o entendimento dos mecanismos de ação desses medicamentos, uma vez que tais alterações cognitivas podem ocorrer precocemente no curso do tratamento e terem um papel importante, talvez crucial, na melhora clínica observada posteriormente.

Acredito que, também para a prática clínica, há implicações muito importantes se considerarmos que uma única dose de um ISRS - tido como uma medicação seletiva e segura - interferiu em mecanismos básicos do funcionamento cerebral de indivíduos saudáveis, fundamentais para a adaptação e o funcionamento social, sem que os mesmos percebam essas mudanças de forma consciente. Faz-nos pensar melhor na grande responsabilidade que temos ao prescrever essas medicações, as quais estamos começando a compreender melhor seus mecanismos de ação, que vão além de seu efeito terapêutico de melhora dos sintomas clínicos.

CONCLUSÕES

6. Conclusões

Os resultados do presente estudo indicam que o escitalopram administrado por via oral, em dose única, foi efetivo em interferir no reconhecimento de expressões faciais de emoções básicas em voluntários saudáveis do sexo masculino com baixos níveis de ansiedade, sugerindo modulação serotoninérgica no processamento de estímulos ambientais com valência emocional e importantes para o funcionamento social.

A dose única de escitalopram interferiu no reconhecimento de quase todas as expressões emocionais avaliadas, à exceção da expressão de medo. O efeito mais robusto ocorreu para as expressões de tristeza e alegria, sendo que para as demais houve dependência de outros fatores, como a sequência de tratamento para raiva e asco e o gênero das faces para surpresa.

Os achados também indicam um possível efeito do escitalopram na evocação de material previamente aprendido, reforçando o papel da serotonina sobre os processos de aprendizado e memória.

A ausência de efeitos sobre os estados subjetivos de humor e ansiedade indicam provável ação específica em processos cerebrais elementares, que podem estar envolvidos na fisiopatogenia de diferentes transtornos mentais e representar efeitos precoces desses medicamentos que podem ser importantes e necessários para suas ações terapêuticas.

Estudos futuros com pacientes e com amostras que incluam mulheres serão importantes para corroborar esses achados e explorar melhor como as alterações no processamento de emoções, pelo tratamento farmacológico, podem estar relacionadas aos efeitos de melhora do humor e da disfunção social.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

- Adolphs R. Neural systems for recognizing emotion. *Current Opinion in Neurobiology* 2002, 12: 169-177.
- Adolphs R, Damasio H, Tranel D, Damasio A. Cortical systems for the recognition of emotion in facial expressions. *The Journal of Neuroscience* 1996; 16(23): 7678-7687.
- Adolphs R, Tranel D, Damasio AR. Dissociable neural systems for recognizing emotions. *Brain Cogn.* 2003; 52(1): 61-9.
- Adolphs R, Tranel D, Damasio H, Damasio A. Impaired recognition of emotion in facial expressions following bilateral damage to the human amygdala. *Nature* 1994; 372:669-672.
- Andrade L, Gorenstein C, Vieira Filho AH, Tung TC, Artes R. Psychometric properties of the Portuguese version of the State-Trait Anxiety Inventory applied to college students: factor analysis and relation to the Beck Depression Inventory. *Braz J Med Biol Res.* 2001; 34(3): 367-74.
- Attenburrow MJ, Mitter PR, Whale R. Low-dose citalopram as a 5-HT probe. *Psychopharmacology* 2001; 155: 323-326.
- Attenburrow MJ, Williams C, Odontiadis J, Reed A, Powell J, Cowen PJ, Harmer CJ. Acute administration of nutritionally sourced tryptophan increases fear recognition. *Psychopharmacology* 2003; 169: 104-107.
- Beasley CM, Masica DN, Potvin JH. Fluoxetine: a review of receptor and functional effects and their clinical implications. *Psychopharmacology.* 1992; 107: 1–10.
- Becker JB, Arnold AP, Berkley KJ, Blaustein JD, Eckel LA, Hampson E, Herman JP, Marts S, Sadee W, Steiner M, Taylor J, Young E. Strategies and methods for research on sex differences in brain and behavior. *Endocrinology.* 2005; 146(4): 1650–1673.
- Bel N, Artigas F. Fluvoxamine preferentially increases extracellular 5-hydroxytryptamine in the raphe nuclei: an in vivo microdialysis study. *Eur J Pharmacol* 1992; 229(1): 101-3.
- Bhagwagar Z, Cowen PJ, Goodwin GM, Harmer CJ. Normalization of enhanced fear recognition by acute SSRI treatment in subjects with a previous history of depression. *Am J Psychiatry.* 2004; 161: 166-168.
- Biaggio AMB, Natalício L. Manual para o Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE). Centro Editor de Psicologia Aplicada-CEPA, Rio de Janeiro, RJ. 1979.

- Blair RJ, Curran HV. Selective impairment in the recognition of anger induced by diazepam. *Psychopharmacology*. 1999; 147(3): 335-8.
- Blier P, de Montigny C. Possible serotonergic mechanisms underlying the antidepressant and anti-obsessive-compulsive disorder responses. *Biol Psychiatry*. 1998; 44(5): 313-23.
- Bouhuys AL, Geerts E, Gordijn MC: Depressed patients' perceptions of facial emotions in depressed and remitted states are associated with relapse: a longitudinal study. *J Nerv Ment Disorder*. 1999; 187: 595-602.
- Breiter HC, Etcoff NL, Whalen PJ, Kennedy WA, Rauch SL, Buckner RL, Strauss MM, Hyman SE, Rosen BR. Response and habituation of the human amygdala during visual processing of facial expression. *Neuron*. 1996; 17(5): 875-87.
- Browning M, Reid C, Cowen PJ, Goodwin GM, Harmer CJ. A single dose of citalopram increases fear recognition in healthy subjects. *J Psychopharmacol*. 2007; 21(7): 684-90.
- Buhot MC, Martin S, Segu L. Role of serotonin in memory impairment. *Ann Med*. 2000; 32(3): 210-21.
- Calder AJ, Keane J, Manes F, Antoun N, Young AW: Impaired recognition and experience of disgust following brain injury. *Nat Neurosci* 2000; 3: 1077-1078.
- Calder AJ, Young AW, Rowland D, Perrett DI, Hodges JR, Etcoff NL. Facial emotion recognition after bilateral amygdala damage: differentially severe impairment of fear. *Cogn Neuropsychol*. 1996; 13: 699-745.
- Cassel JC, Jeltsch H. Serotonergic modulation of cholinergic function in the central nervous system: cognitive implications. *Neuroscience*. 1995; 69(1): 1-41.
- Chan SW, Goodwin GM, Harmer CJ. Highly neurotic never-depressed students have negative biases in information processing. *Psychol Med*. 2007; 37(9): 1281-91.
- Critchley H, Daly E, Phillips M, Brammer M, Bullmore E, Williams S, Van Amelsvoort T, Robertson D, David A, Murphy D. Explicit and implicit neural mechanisms for processing of social information from facial expressions: a functional magnetic resonance imaging study. *Hum Brain Mapp*. 2000 Feb;9(2):93-105.
- David DJ, Bourin M, Jegu G, Przybylski C, Jolliet P, Gardier AM. Effects of acute treatment with paroxetine, citalopram and venlafaxine in vivo on noradrenaline and serotonin outflow: a microdialysis study in Swiss mice. *Br J Pharmacol* 2003; 140: 1128-1136.
- Davis M, Whalen PJ. The amygdala: vigilance and emotion. *Mol Psychiatry*. 2001; 6: 13-34.

- Deakin JFW, Graeff FG. 5-HT and mechanisms of defense. *J Psychopharmacol*. 1991; 5:305-315.
- Del-Ben CM, Vilela JAA, Crippa JAS, Hallak JEC, Labate CM, Zuardi AW. Confiabilidade da "Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV – Versão Clínica" traduzida para o português. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2001; 23 (3): 156-159.
- Di Giovanni G, Di Matteo V, Pierucci M, Benigno A, Esposito E. Central serotonin_{2C} receptor: from physiology to pathology. *Curr Top Med Chem*. 2006; 6(18): 1909-25.
- Dimberg U, Lundquist LO. Gender differences in facial reactions to facial expressions. *Biol Psychol*. 1990; 30(2): 151-9.
- Dismukes RK, Rake AV. Involvement of biogenic amines in memory formation. *Psychopharmacologia*. 1972; 23(1): 17-25.
- Ekman P, Sorenson, E R, Friesen WV. Pan-cultural elements in facial displays of emotion. *Science*. 1969; 164: 86-88.
- Ekman P, Friesen WV. *Pictures of Facial Affect*. Consulting Psychologists Press, Palo Alto, CA. 1976.
- El Mansari M, Sánchez C, Chouvet G, Renaud B, Haddjeri N. Effects of acute and long-term administration of escitalopram and citalopram on serotonin neurotransmission: an in vivo electrophysiological study in rat brain. *Neuropsychopharmacology*. 2005; 30(7): 1269-77.
- Erwin RJ, Gur RC, Gur RE, Skolnick B, Mawhinney-Hee M, Smailis J. Facial emotion discrimination: I. Task construction and behavioral findings in normal subjects. *Psychiatry Res*. 1992; 42(3): 231-40.
- Etkin A, Klemenhagen KC, Dudman JT, Rogan MT, Hen R, Kandel ER, Hirsch J. Individual differences in trait anxiety predict the response of the basolateral amygdala to unconsciously processed fearful faces. *Neuron*. 2004; 44(6): 1043-55.
- Feldman RS, Meyer JS, Quenzer LF. Serotonin. In: *Principles of Neuropsychopharmacology*. Sunderland, Massachusetts: Sinauer Associates, Inc., Publishers, 1997; 345-390.
- Felton TM, Kang TB, Hjorth S, Auerbach SB. Effects of selective serotonin and serotonin/noradrenaline reuptake inhibitors on extracellular serotonin in rat diencephalon and frontal cortex. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2003; 367: 297-305

- First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders - clinical version (SCID-CV). American Psychiatric Press, Washington DC, 1997.
- Fitzgerald DA, Angstadt M, Jelsone LM, Nathan PJ, Phan KL . Beyond threat: Amygdala reactivity across multiple expressions of facial affect. *Neuroimage*. 2006; 30(4): 1441-8.
- Flood JF, Cherkin A. Fluoxetine enhances memory processing in mice. *Psychopharmacology*. 1987; 93: 36-43.
- Fuller RW. Serotonin uptake inhibitors: uses in clinical therapy and in laboratory research. *Prog Drug Res*. 1995; 45: 167-204.
- Fusar-Poli P, Allen P, Lee F, Surguladze S, Tunstall N, Fu CH, Brammer MJ, Cleare AJ, McGuire PK. Modulation of neural response to happy and sad faces by acute tryptophan depletion. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007; 193(1): 31-44.
- Gartside SE, Umbers V, Hajos M, Sharp T. Interaction between a selective 5-HT_{1A} receptor antagonist and an SSRI in vivo: effects on 5-HT cell firing and extracellular 5-HT. *Br J Pharmacol*. 1995; 115: 1064-1070.
- Gorenstein C, Pompéia S, Andrade L. Scores of Brazilian University students on the Beck Depression and the State Trait Anxiety Inventories. *Psychol Rep*. 1995; 77(2): 635-41.
- Gorno-Tempini ML, Pradelli S, Serafini M, Pagnoni G, Baraldi P, Porro C, Nicoletti R, Umita C, Nichelli P. Explicit and incidental facial expression processing: an fMRI study. *Neuroimage*. 2001; 14(2): 465-73.
- Graeff FG. Serotonergic systems. *Psychiatr Clin North Am* 1997; 20(4):723-39.
- Graeff FG. Medicamentos ansiolíticos. In: Graeff FG and Guimarães FS, eds. *Fundamento de Psicofarmacologia*. São Paulo: Editora Ateneu, 2001; 123-160.
- Graeff FG, Guimaraes FS, De Andrade TG, Deakin JF. Role of 5-HT in stress, anxiety, and depression. *Pharmacol Biochem Behav*. 1996;54(1):129-41.
- Graeff FG, Schoenfeld RI. Tryptaminergic mechanisms in punished and nonpunished behavior. *J Pharmacol Exp Ther*. 1970; 173(2): 277-83.
- Gur RC, Erwin RJ, Gur RE, Zvil AS, Heimberg C, Kraemer HC: Facial emotion discrimination: II. Behavioral findings in depression. *Psychiatry Res*. 1992; 42: 241-245.

Gur RC, Schroeder L, Turner T, McGrath C, Chan RM, Turetsky BI, Aslop D, Maldjian J, Gur RE. Brain activation during facial emotion processing. *Neuroimage* 2002; 16:651-662.

Hariri AR, Bookheimer SY, Mazziotta JC. Modulating emotional responses: effects of a neocortical network on the limbic system. *Neuroreport*. 2000; 11(1): 43-8.

Harmer CJ, Bhagwagar Z, Cowen PJ, Goodwin GM. Acute administration of citalopram facilitates memory consolidation in healthy volunteers. *Psychopharmacology* 2002; 163:106-110.

Harmer CJ, Bhagwagar Z, Perrett DI, Vollm BA, Cowen PJ, Goodwin GM. Acute SSRI administration affects the processing of social cues in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology*. 2003a; 28(1):148-52.

Harmer CJ, Hill SA, Taylor MJ, Cowen PJ, Goodwin GM. Toward a neuropsychological theory of antidepressant drug action: increase in positive emotional bias after potentiation of norepinephrine activity. *Am J Psychiatry* 2003b; 160:990-992.

Harmer CJ, Rogers RD, Tunbridge E, Cowen PJ, Goodwin GM. Tryptophan depletion decreases the recognition of fear in female volunteers. *Psychopharmacology* 2003c; 167:411-417.

Harmer CJ, Shelley NC, Cowen PJ, Goodwin GM. Increased positive versus negative affective perception and memory in healthy volunteers following selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibition. *Am J Psychiatry*. 2004 Jul; 161(7):1256-63.

Haxby JV, Hoffman EA, Gobbini MI. Human neural systems for face recognition and social communication. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 59-67.

Hennig J, Netter P. Oral application of citalopram (20 mg) and its usefulness for neuroendocrine challenge tests. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2002; 5: 67-71.

Hong E, Meneses A. Systemic injection of p-chloroamphetamine eliminates the effect of the 5-HT₃ compounds on learning. *Pharmacol Biochem Behav*. 1996; 53(4): 765-9.

Jongsma ME, Sebens JB, Bosker FJ, Korf J. Effect of 5-HT_{1A} receptor-mediated serotonin augmentation on Fos immunoreactivity in rat brain. *Eur J Pharmacol*. 2002; 455(2-3): 109-15.

Kent JM, Coplan JD, Gorman JM. Clinical utility of the selective serotonin reuptake inhibitors in the spectrum of anxiety. *Biol Psychiatry*. 1998; 44: 812-824.

- Kesler-West ML, Andersen AH, Smith CD, Avison MJ, Davis CE, Kryscio RJ, Blonder LX. Neural substrates of facial emotion processing using fMRI. *Cog Brain Res*. 2001; 11: 213-226.
- Killgore WD, Yurgelun-Todd DA. Activation of the amygdala and anterior cingulate during nonconscious processing of sad versus happy faces. *Neuroimage*. 2004; 21(4): 1215-23.
- Kim H, Somerville LH, Johnstone T, Alexander AL, Whalen PJ. Inverse amygdala and medial prefrontal cortex responses to surprised faces. *Neuroreport*. 2003; 14(18): 2317-22.
- Kim H, Somerville LH, Johnstone T, Polis S, Alexander AL, Shin LM, Whalen PJ. Contextual modulation of amygdala responsivity to surprised faces. *J Cogn Neurosci*. 2004; 16(10): 1730-45.
- Klein N, Sacher J, Geiss-Granadia T, Attarbaschi T, Mossaheb N, Lanzenberger R, Pötzi C, Holik A, Spindelegger C, Asenbaum S, Dudczak R, Tauscher J, Kasper S. In vivo imaging of serotonin transporter occupancy by means of SPECT and [123I]ADAM in healthy subjects administered different doses of escitalopram or citalopram. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006; 188(3): 263-72.
- Knutson B, Wolkowitz OM, Cole SW, Chan T, Moore EA, Johnson RC, Terpstra J, Turner RA, Reus VI. Selective alteration of personality and social behavior by serotonergic intervention. *Am J Psychiatry*. 1998; 155(3): 373-9.
- Lane, R. D., Reiman, E. M., Axelrod, B., Yun, L. S., Holmes, A., Schwartz, G. E. Neural correlates of levels of emotional awareness. Evidence of an interaction between emotion and attention in the anterior cingulate cortex. *J. Cogn. Neurosci*. 1998; 10: 525–35.
- Le Doux, J E. Emotion circuits in the brain. *Annu. Rev. Neurosci*. 2000; 23: 155–184.
- Lee TM, Liu HL, Hoosain R, Liao WT, Wu CT, Yuen KS, Chan CC, Fox PT, Gao JH. Gender differences in neural correlates of recognition of happy and sad faces in humans assessed by functional magnetic resonance imaging. *Neuroscience Letters*. 2002; 333: 13-16.
- Lino-de-Oliveira C, Sales AJ, Del Bel EA, Silveira MC, Guimarães FS. Effects of acute and chronic fluoxetine treatments on restraint stress-induced Fos expression. *Brain Res Bull*. 2001; 55(6): 747-54.
- Maes M, Scharpé S, Meltzer HY, Okayli G, Bosmans E, D'Hondt P, Vanden Bossche BV, Cosyns P. Increased neopterin and interferon-gamma secretion and lower availability of L-tryptophan in major depression: further evidence for an immune response. *Psychiatry Res*. 1994; 54(2): 143-60.

- Matsukawa M, Ogawa M, Nakadate K, Maeshima T, Ichitani Y, Kawai N, Okado N. Serotonin and acetylcholine are crucial to maintain hippocampal synapses and memory acquisition in rats. *Neurosci Lett*. 1997; 230(1): 13-6.
- McClure EB . A meta-analytic review of sex differences in facial expression processing and their development in infants, children, and adolescents. *Psychol Bull*. 2000; 126: 424-453.
- McClure EB, Monk CS, Nelson EE, Zarahn E, Leibenluft E, Bilder RM, Charney DS, Ernst M, Pine DS. A developmental examination of gender differences in brain engagement during evaluation of threat. *Biol Psychiatry*. 2004; 55(11): 1047-55.
- McEntee WJ, Crook TH. Serotonin, memory and the aging brain. *Psychopharmacology* 1991; 103: 143–149.
- McNaughton N. Aminergic transmitter systems. *Biol Psychiatry* 2002; 895-913.
- Meneses A, Hong E. Effect of fluoxetine on learning and memory involves multiple 5-HT systems. *Pharmacol Biochem Behav*. 1995; 52(2): 341-6.
- Moret C, Briley M. Effects of acute and repeated administration of citalopram on extracellular levels of serotonin in rat brain. *Eur J Pharmacol*. 1996; 295: 189-197.
- Mork A, Kreilgaard M, Sanchez C. The R-enantiomer of citalopram counteracts escitalopram-induced increase in extracellular 5-HT in the frontal cortex of freely moving rats. *Neuropharmacology* 2003; 45: 167-173.
- Morris-Prather CE, Harrell JP, Collins R, Jeffries-Leonard KL, Boss M, Lee JW. Gender differences in mood and cardiovascular responses to socially stressful stimuli. *Ethn Dis*. 1996; 6: 123–131.
- Moskowitz DS, Pinard G, Zuroff DC, Annable L, Young SN. The effect of tryptophan on social interaction in everyday life: a placebo-controlled study. *Neuropsychopharmacology*. 2001; 25: 277-289.
- Nadeem HS, Attenburrow MJ, Cowen PJ. Comparison of the effects of citalopram and escitalopram on 5-HT-mediated neuroendocrine responses. *Neuropsychopharmacology*. 2004; 29: 1699-1703.
- Noesselt T, Driver J, Heinze HJ, Dolan R. Asymmetrical activation in the human brain during processing of fearful faces. *Curr Biol*. 2005; 15(5): 424-9.
- Nomura M, Ohira H, Haneda K, Iidaka T, Sadato N, Okada T, Yonekura Y. Functional association of the amygdala and ventral prefrontal cortex during cognitive evaluation of facial expressions primed by masked angry faces: an event-related fMRI study. *Neuroimage*. 2004; 21(1): 352-63.

- Norris, H. The action of sedatives on brain stem oculomotor systems in man. *Neuropharmacology*. 1971; 10: 181-191.
- Ogawa T, Suzuki N. Response differentiation to facial expression of emotion as increasing exposure duration. *Perceptual Motor Skills*. 1999; 89: 557-563.
- Parente AC, Garcia-Leal C, Del-Ben CM, Guimaraes FS, Graeff FG. Subjective and neurovegetative changes in healthy volunteers and panic patients performing simulated public speaking. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2005; 15(6): 663-71.
- Park SB, Coull JT, McShane RH, Young AH, Sahakian BJ, Robbins TW, Cowen PJ. Tryptophan depletion in normal volunteers produces selective impairments in learning and memory. *Neuropharmacology* 1994; 33: 575-588.
- Pearson R, Lewis, M B. Fear recognition across the menstrual cycle. *Hormones and Behavior*. 2005; 47: 267-271.
- Phan KL, Wager T, Taylor SF, Liberzon I. Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *Neuroimage*. 2002; 16(2): 331-48.
- Phillips ML, Williams LM, Heining M, Herba CM, Russell T, Andrew C, Bullmore ET, Brammer MJ, Williams SC, Morgan M, Young AW, Gray JA. Differential neural responses to overt and covert presentations of facial expressions of fear and disgust. *Neuroimage*. 2004; 21(4): 1484-96.
- Phillips ML, Young AW, Scott SK, Calder AJ, Andrew C, Giampietro V, Williams SC, Bullmore ET, Brammer M, Gray JA. Neural responses to facial and vocal expressions of fear and disgust. *Proc Biol Sci*. 1998; 265(1408): 1809-17.
- Phillips ML, Young AW, Senior C, Brammer M, Andrew C, Calder AJ, Bullmore ET, Perrett DI, Rowland D, Williams SC, Gray JA, David AS. A specific neural substrate for perceiving facial expressions of disgust. *Nature*. 1997; 389(6650): 495-8.
- Posamentier MT, Abdi H. Processing faces and facial expressions. *Neuropsychol Rev*. 2003; 13(3): 113-43.
- Power AC, Cowen PJ. Neuroendocrine challenge tests: assessment of 5-HT function in anxiety and depression. *Molecular Aspects in Medicine*. 1992; 13: 205-220.
- Raleigh MJ, Brammer GL, Ritvo ER, Geller E, McGuire MT, Yuwiler A. Effects of chronic fenfluramine on blood serotonin, cerebrospinal fluid metabolites, and behavior in monkeys. *Psychopharmacology (Berl)*. 1986; 90(4): 503-8.
- Raleigh MJ, McGuire MT, Brammer GL, Pollack DB, Yuwiler A. Serotonergic mechanisms promote dominance acquisition in adult male vervet monkeys. *Brain Res*. 1991; 20; 559(2): 181-90.

- Riedel WJ, Klaassen T, Deutz NE, van Someren A, van Praag HM. Tryptophan depletion in normal volunteers produces selective impairment in memory consolidation. *Psychopharmacology*. 1999; 141: 362-369.
- Robichaud RC, Sledge KL. The effects of p-chlorophenylalanine on experimentally induced conflict in the rat. *Life Sci*. 1969; 8(17): 965-9.
- Roiser JP, Levy J, Fromm SJ, Wang H, Hasler G, Sahakian BJ, Drevets WC. The Effect of Acute Tryptophan Depletion on the Neural Correlates of Emotional Processing in Healthy Volunteers. *Neuropsychopharmacology*. 2007; 1-15.
- Rubinsztein JS, Rogers RD, Riedel WJ, Mehta MA, Robbins TW, Sahakian BJ. Acute dietary tryptophan depletion impairs maintenance of “affective set” and delayed visual recognition in healthy volunteers. *Psychopharmacology*. 2001; 154: 319-326.
- Sanchez C, Gruca P, Bien E, Papp M. R-citalopram counteracts the effect of escitalopram in a rat conditioned fear stress model of anxiety. *Pharmacol Biochem Behav*. 2003; 75: 903-907.
- Sanders-Bush E, Mayer S E. 5-Hydroxytryptamine (serotonin) receptor agonists and antagonists. In: Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th ed. International edition: McGraw Hill Companies, Inc. 1996. 249-263.
- Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry*. 1965; 122(5): 509-22.
- Schmitt JAJ, Jorissen BL, Sobczak S, van Boxtel MPJ, Hogervorst E, Deutz EP, Riedel WJ. Tryptophan depletion impairs memory consolidation but improves focussed attention in healthy young volunteers. *J Psychopharmacol* 2000; 14:21-29.
- Schroeder U, Hennenlotter A, Erhard P, Haslinger B, Stahl R, Lange KW, Ceballos-Baumann AO. Functional neuroanatomy of perceiving surprised faces. *Hum Brain Mapp*. 2004; 23(4): 181-7.
- Seifritz E, Baumann P, Müller MJ, Annem O, Amey M, Hemmeter U, Hatzinger M, Cardon F, Hoslsboer-Trachler. Neuroendocrine effects of a 20 mg citalopram infusion in healthy males: a placebo-controlled evaluation of citalopram as a 5-HT function probe. *Neuropsychopharmacology* 1996; 14: 253-263.
- Serra M, Salgado-Pineda P, Delaveau P, Fakra E, Gasto C, Blin O. Effects of antidepressant drugs on emotion. *Clin Neuropharmacol*. 2006; 29(3): 170-85.
- Sheline YI, Barch DM, Donnelly JM, Ollinger JM, Snyder AZ, Mintun MA. Increased amygdala responses to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment: an fMRI study. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 651-658.

- Somerville LH, Kim H, Johnstone T, Alexander AL, Whalen PJ. Human amygdala responses during presentation of happy and neutral faces: correlations with state anxiety. *Biol Psychiatry*. 2004; 55(9): 897-903.
- Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Consulting Psychologists Press, Palo Alto, CA. 1970.
- Sprengelmeyer R, Rausch M, Eysel UT, Przuntek H. Neural structures associated with recognition of facial expressions of basic emotions. *Proc Biol Sci*. 1998; 265(1409): 1927-31.
- Stahl SM. Mechanism of action of serotonin selective reuptake inhibitors. Serotonin receptors and pathways mediate therapeutic effects and side effects. *J Affect Disord*. 1998; 51(3): 215-35.
- Stein MB, Simmons AN, Feinstein JS, Paulus MP. Increased amygdala and insula activation during emotion processing in anxiety-prone subjects. *Am J Psychiatry*. 2007; 164(2): 318-27.
- Strauss MM, Makris N, Aharon I, Vangel MG, Goodman J, Kennedy DN, Gasic GP, Breiter HC. fMRI of sensitization to angry faces. *Neuroimage*. 2005; 26(2): 389-413.
- Stroud LR, Salovey P, Epel ES. Sex differences in stress responses: social rejection versus achievement stress. *Biol Psychiatry*. 2002; 52(4): 318-27.
- Surcinelli P, Codispoti M, Montebanocci O, Rossi N, Baldaro B. Facial emotion recognition in trait anxiety. *J Anxiety Disord*. 2006; 20(1): 110-7.
- Surguladze SA, Brammer MJ, Young AW, Andrew C, Travis MJ, Williams SC, Phillips ML. A preferential increase in the extrastriate response to signals of danger. *Neuroimage*. 2003; 19(4): 1317-28.
- Thayer JF, Johnsen BH. Sex differences in judgement of facial affect: a multivariate analysis of recognition errors. *Scand J Psychol*. 2000; 41(3): 243-6.
- Tse WS, Bond AJ. Serotonergic intervention affects both social dominance and affiliative behaviour. *Psychopharmacology* 2002; 161: 324-330.
- Tse WS, Bond AJ. Serotonergic involvement in the psychosocial dimension of personality. *Journal of Psychopharmacology* 2001; 15(3): 195-198.
- Van de Kar LD. Neuroendocrine pharmacology of serotonergic (5-HT) neurons. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1991; 31: 289-320.
- Whalen PJ, Shin LM, McInerney SC, Fischer H, Wright CI, Rauch SL. A functional MRI study of human amygdala responses to facial expressions of fear versus anger. *Emotion*. 2001; 1(1): 70-83.

- Wicker B, Keysers C, Plailly J, Royet JP, Gallese V, Rizzolatti G. Both of us disgusted in My insula: the common neural basis of seeing and feeling disgust. *Neuron*. 2003 Oct 30; 40(3): 655-64.
- Williams MA, Mattingley JB. Do angry men get noticed? *Curr Biol*. 2006; 16(11): 402-4.
- Williams GV, Rao SG, Goldman-Rakic PS. The physiological role of 5-HT_{2A} receptors in working memory. *J Neurosci*. 2002; 22(7): 2843-54.
- Winston JS, O'Doherty J, Dolan RJ. Common and distinct neural responses during direct and incidental processing of multiple facial emotions. *Neuroimage*. 2003; 20(1): 84-97.
- Wogar MA, Bradshaw CM, Szabadi E. Effect of lesions of the ascending 5-hydroxytryptaminergic pathways on choice between delayed reinforcers. *Psychopharmacology (Berl)*. 1993; 111(2): 239-43.
- Wrase J, Klein S, Gruesser SM, Hermann D, Flor H, Mann K, Braus DF, Heinz A. Gender differences in the processing of standardized emotional visual stimuli in humans: a functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett*. 2003; 348(1): 41-5.
- Yang TT, Menon V, Eliez S, Blasey C, White CD, Reid AJ, Gotlib IH, Reiss AL. Amygdalar activation associated with positive and negative facial expressions. *Neuroreport*. 2002; 13(14): 1737-41.
- Zangara A; Blair RJ; Curran HV. A comparison of the effects of a beta-adrenergic blocker and a benzodiazepine upon the recognition of human facial expressions. *Psychopharmacology*. 2002; 163: 36-41.
- Zuardi AW, Guimaraes FS, Moreira AC. Effect of cannabidiol on plasma prolactin, growth hormone and cortisol in human volunteers. *Braz J Med Biol Res*. 1993; 26(2): 213-7.
- Zuardi AW, Karniol IG. Estudo transcultural de uma escala de auto-avaliação para estados subjetivos. *J Bras Psiquiatr*. 1981; 131: 403-406.

ANEXO A – Formulário de triagem por telefone**Triagem por Telefone**

Data do 1º telefonema: ____ / ____ / ____		Data do 2º telefonema: ____ / ____ / ____	
Código do voluntário:			
Contato:			
Você tem algum problema psiquiátrico?	☐ sim ☐ não	Especificar:	
Você já teve algum problema psiquiátrico?	☐ sim ☐ não	Especificar:	
Existe alguém na sua família com problemas psiquiátricos?	☐ sim ☐ não	Especificar:	
Você tem algum outro problema médico?	☐ sim ☐ não	Especificar:	
Você já teve...	☐ trauma craniano ☐ enxaqueca ☐ Problemas cardíacos	☐ cirurgias na cabeça ☐ epilepsia ☐ alergias	
Você está tomando alguma medicação?	☐ sim ☐ não	Especificar:	
Você tem usado algum tipo de droga?	☐ sim ☐ não	Especificar:	
Você usa bebida alcoólica?	☐ sim ☐ não	Especificar tipo e quantidade:	
Você fuma?	☐ sim ☐ não	Especificar quantidade:	
Você já participou de alguma outra pesquisa?	☐ sim ☐ não	Especificar:	
Você é destro ou canhoto?	☐ destro ☐ canhoto		
Você tem alguma coisa metálica em seu corpo, como marcapasso, piercing, projétil, próteses, etc?	☐ sim ☐ não	Especificar:	
Agendado para entrevista	☐ sim ☐ não	Data: ____ / ____ / ____ hora ____ Justificar:	

ANEXO B – Carta de aprovação do Comitê de Ética do HCFMRP-USP

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

CAMPUS UNIVERSITÁRIO – MONTE ALEGRE
FONE: 602-1000 - FAX (016) 633-1144

Ribeirão Preto, 25 de fevereiro de 2004

Ofício nº 412/2004
CEP/SPC

Prezada Professora:

O trabalho intitulado **“PAPEL DA SEROTONINA NO PROCESSAMENTO DE EMOÇÕES EM VOLUNTÁRIOS SAUDÁVEIS E FÓBICOS SOCIAIS AVALIADO POR MEIO DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL”**, foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 173ª Reunião Ordinária realizada em 16/02/2004, e enquadrado na categoria: **APROVADO**, de acordo com o Processo HCRP nº 11614/2003.

Aproveito a oportunidade para apresentar a Vossa Senhoria protestos de estima e consideração.

PROF. DR. SÉRGIO PEREIRA DA CUNHA
Coordenador do Comitê de Ética
em Pesquisa do HCFMRP-USP e da FMRP-USP

Ilustríssima Senhora
PROFª DRª CRISTINA MARTA DEL BEN
Depto. de Neurologia, Psiquiatria e Psicologia Médica
Em mãos

ANEXO C – Termo de Consentimento

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO

NOME DA PESQUISA: Papel do escitalopram no processamento de emoções em voluntários saudáveis

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Cristina Marta Del-Ben

CREMESP: 63638

DESCREVER ABAIXO AS INFORMAÇÕES DADAS AO PACIENTE SOBRE:

1. A justificativa e objetivo da pesquisa.

Serotonina é uma substância importante do cérebro 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 colhendo imagens da atividade do cérebro enquanto a pessoa realiza uma tarefa psicológica, por meio de uma técnica chamada ressonância magnética funcional. Nós também gostaríamos de verificar os efeitos de uma medicação que aumenta a quantidade de serotonina sobre as áreas do cérebro que são ativadas por essa tarefa.

2. Os procedimentos que serão utilizados e seu propósito, bem como a identificação dos procedimentos que são experimentais.

Nós precisaremos ver você em três ocasiões. Na primeira vez, nós confirmaremos se você pode participar do estudo, fazendo algumas questões sobre a sua saúde, realizando um exame físico e exame de sangue para alguns testes laboratoriais.

Na segunda visita, você participará da primeira sessão experimental, onde terá que preencher algumas escalas sobre o seu estado emocional no momento e fazer uma tarefa no computador, onde serão apresentadas imagens em sequência e você terá que responder sobre o que está vendo apertando algumas teclas do computador previamente marcadas. As escalas a serem preenchidas são bastante simples, mas nós faremos um treinamento antes de iniciarmos os procedimentos.

Antes de iniciar a tarefa no computador, você deverá tomar um comprimido que pode ser placebo ou uma medicação chamada escitalopram. Nós precisamos esperar cerca de 2 horas para que os níveis desejados no seu sangue. Durante este período, você permanecerá em um ambiente tranquilo e em repouso, mas não poderá dormir.

A terceira visita é praticamente igual à segunda, mas você tomará o outro tipo de comprimido que não tomou na sessão anterior.

3. Os desconfortos e riscos esperados.

Não existem relatos de efeitos colaterais graves com o escitalopram, nem com o exame de ressonância magnética funcional.

O escitalopram é um antidepressivo largamente utilizado na prática clínica para tratar transtornos depressivos e ansiosos, em doses que variam de 10 a 30 mg por dia. Esta medicação é bastante segura, mas, excepcionalmente, alguns efeitos colaterais, como boca seca, ânsia de vômito, tontura, suores, batida de cabeça, tremores, ansiedade e inquietação, podem ocorrer. Quando ocorrem, esses sintomas costumam ser leves e desaparecer em poucos minutos.

4. Os benefícios que se pode obter.

Este estudo nos ajudará a compreender melhor como o nosso cérebro funciona desenvolvendo algumas tarefas específicas. Estas informações permitirão o aprofundamento do conhecimento a respeito tanto do funcionamento normal do cérebro, como das alterações que ocorrem em determinados transtornos mentais, o que poderá ser útil para o tratamento destes transtornos.

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

1. A garantia de receber a resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento de qualquer dúvida a respeito dos procedimentos, riscos, benefícios e de outras situações relacionadas com a pesquisa e o tratamento a que serei submetido.
2. A liberdade de retirar o meu consentimento e deixar de participar do estudo, a qualquer momento, sem que isso traga prejuízo à continuidade do meu tratamento.
3. A segurança de que não serei identificado e que será mantido o caráter confidencial da informação relacionada a minha privacidade.
4. O compromisso de que me será prestada informação atualizada durante o estudo, ainda que esta possa afetar a minha vontade de continuar dele 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.

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 PESQUISADOR RESPONSÁVEL
Cristina Marta Del-Ben CREMESP: 63638

ANEXO D – Inventário de Ansiedade Traço-Estado, formulário traço (IDATE-T)**Inventário de Ansiedade Traço-Estado – IDATE-T***State-Trait Anxiety Inventory (Spielberger et al., 1970) – versão traduzida e validada por Biaggio e Natalício (1979)*

Nome	Idade	Data	Hora
------	-------	------	------

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 em uma única afirmação, mas tente dar a resposta que mais se aproximar de como você se sente geralmente.

Avaliação

Quase sempre 4	Freqüentemente3	Às vezes 2	Quase nunca 1
----------------------	-----------------------	------------------	--------------------

Item	Descrição	1	2	3	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 ser tão feliz quanto os outros parecem ser	1	2	3	4
5	Perco oportunidades por que não consigo tomar decisões rápidas	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(a)	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 as 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 confiança em mim mesmo(a)	1	2	3	4
13	Sinto-me seguro(a)	1	2	3	4
14	Evito ter de enfrentar crises e problemas	1	2	3	4
15	Sinto-me deprimido(a)	1	2	3	4
16	Estou satisfeito(a)	1	2	3	4
17	Às vezes, idéias sem importância entram em minha 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 E – Escala visual analógica do humor (VAMS)**V A M S****SUJEITO:** **FASE:**.....

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 F – Escala de sintomas somáticos (ESS)

ESCALA DE SINTOMAS SOMÁTICOS

IDENTIFICAÇÃO _____ FASE _____

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 (0)	MUITO POUCO (1)	POUCO (2)	MODERA- DAMENTE (3)	MUITO (4)	EXTREMA MENTE (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