ELAINE APARECIDA DACOL HENNA

**Aspectos fenomenológicos da alteração emocional induzida
por antidepressivos**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Mestre em Medicina

Área de concentração: Psiquiatria

Orientadora: Profa. Dra. Clarice Gorenstein

São Paulo

2007

Aos amores da minha vida:

Jorge, Beatriz e André

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Clarice Gorenstein, mais que orientadora, uma verdadeira condutora. Pela incansável paciência, seriedade, dedicação, confiança e acima de tudo, pela honra de sua amizade.

Ao Prof. Dr. Valentim Gentil, pela recepção, paciência e por ter me apresentado a esse fascinante estudo.

À Profa. Dra. Mônica L. Zilberman, por toda prontidão e carinho ao ajudar, pela amizade, fidelidade e por tornar o caminho mais interessante e divertido.

Ao Profs. Drs. Táki A. Cordás, Cássio Bottino e Sheila Caetano pelas observações precisas e importantes sugestões no exame de qualificação.

À Profa. Dra. Daniela S. Lobo, pelo acolhimento, amizade e trabalho compartilhado.

Ao Prof. Dr. Daniel Fuentes, pela orientação na construção do procedimento de indução de frustração e sugestões e discussões ao longo do estudo.

As Sras. Cláudia Valéria Garcia e Mônica Estavarengo pela inestimável ajuda na confecção dessa dissertação.

A Sra. Eliza Samie Sogabe Fukoshima, pela incomparável eficiência.

À Dra. Maria Valéria Pavan que me auxiliou na função materna e por proporcionar tranquilidade nas viagens semanais.

Aos meus pais, pela existência e afeto recebido.

SUMÁRIO

Lista de siglas

Lista de tabelas

Lista de Figuras

Lista de quadros

Resumo

Summary

1.	Introdução	1
1.1.	O advento dos antidepressivos	1
1.2.	Antidepressivos na prática clínica	2
1.3.	O advento dos Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina	3
1.4.	Psicofarmacologia cosmética	4
1.5.	Antidepressivos e personalidade	6
1.6.	Efeitos extraterapêuticos dos antidepressivos	8
1.7.	Efeito dos antidepressivos em sujeitos saudáveis	10
1.8.	Antidepressivos e irritabilidade	14
2.	OBJETIVOS	15
2,1	Objetivo Primário (ESTUDO 1)	15
2.2	Objetivo Secundário (ESTUDO 2)	15
3.	ESTUDO 1	16
3.1.	Métodos	16

3.1.1.	Amostra de voluntários sem patologia psiquiátrica	16
3.1.1.1.	Critérios de inclusão	17
3.1.1.2.	Critérios de exclusão	18
3.1.1.3.	Procedimento de seleção da amostra de voluntários	18
3.1.1.4.	Procedimento Experimental	20
3.1.2.	Amostra de pacientes	20
3.1.3.	Definição dos critérios de resposta	21
3.1.4.	Entrevista focal	23
3.2.	Resultados	24
3.2.1.	Resultados dos voluntários sadios	24
3.2.1.1.	Resultados da entrevista focal dos voluntários que atingiram o efeito extraterapêutico	26
3.2.1.2.	Resultados da entrevista focal dos voluntários que não atingiram o efeito extraterapêutico	33
3.2.2.	Resultados da amostra de pacientes	35
3.2.2.1	Perfil sociodemográfico dos pacientes	35
3.2.2.2.	Resultados da entrevista focal dos pacientes	36
4.	ESTUDO 2	48
4.1.	Métodos	48
4.1.1.	Amostra	48
4.1.2.	Procedimento experimental	48
4.1.3.	Procedimento de indução de frustração	49
4.4.	Instrumentos e medidas	50
4.4.1	Escala de Avaliação de Agressividade	50

4.4.2.	Frequência cardíaca	50
4.5.	Análise estatística	51
4.6.	Resultados	51
4.6.1.	Frequência cardíaca	51
4.6.2.	Avaliações subjetivas (Escala de Avaliação de Agressividade)	52
5.	DISCUSSÃO	59
5.1.	Aspectos metodológicos	59
5.1.1.	Amostra	59
5.1.2.	Entrevista focal	59
5.1.3.	Procedimento de indução de frustração	61
5.2.	Aspectos fenomenológicos do efeito extraterapêutico	63
5.2.1.	Área 1: Tolerância	63
5.2.2.	Área 2: Bem estar	65
5.2.3.	Área 3: Estar diferente de seu habitual	66
5.2.4.	Área 4: Eficiência	67
5.3.	Resultados do procedimento de indução de frustração	69
5.4.	Considerações gerais sobre o efeito extraterapêutico	70
5.5.	Considerações éticas	74
6.	Conclusões	76
7.	ANEXOS	77
7.1.	Anexo 1: Escala Analógica Visual de Agressividade	77
7.2.	Anexo 2: Artigo submetido à publicação	78
8.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	88

LISTA DE SIGLAS

EAA	Escala Analógica Visual de Agressividade
FC	Frequência cardíaca
ISRS	Inibidores seletivos da recaptura de serotonina
mg	miligrama
mg/d	miligrama por dia

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	Recrutamento dos voluntários sadios	25
TABELA 2	Perfil sócio-demográfico dos voluntários sadios segundo o critério de resposta	26
TABELA 3	Perfil sócio-demográfico dos pacientes	35
TABELA 4	Médias da frequência cardíaca de acordo com visita e critério de resposta, antes e após o procedimento de indução de frustração	52
TABELA 5	Médias dos escores da Escala Analógica Visual de Agressividade, de acordo com visita e critério de resposta, antes e após o procedimento de indução de frustração	53

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	Item Furioso-Calmo: médias no pós-teste da visita basal	55
FIGURA 2	Item Agressivo-Cabeça fria: médias no pré- e pós-teste da visita basal	56
FIGURA 3	Item Pronto para briga-Contido: médias no pós-teste da visita basal	56
FIGURA 4	Item Rancoroso-Tolerante: médias no pré-teste da visita basal	57
FIGURA 5	Item Má vontade-Boa vontade: médias no pós-teste da visita final	58
FIGURA 6	Item Rebelde-Aceitador: médias no pós-teste da visita final	58

QUADROS

QUADRO 1	Itens categoriais adotados para o estabelecimento do critério de resposta	22
----------	--	----

HENNA, E. Aspectos fenomenológicos da alteração emocional induzida por antidepressivos. Dissertação. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2007.

Resumo:

Observações clínicas e dados experimentais sugerem que o tratamento com antidepressivos em pacientes psiquiátricos e voluntários saudáveis está associado a efeitos extraterapêuticos que, em pacientes, independem da melhora da sintomatologia preexistente. Tais efeitos incluem aumento da autoconfiança, melhora do humor e do bem-estar; diminuição da irritabilidade, aumento da tolerância a estímulos aversivos, etc. Embora observados em uma parcela significativa de indivíduos, a natureza e a intensidade dessas mudanças na resposta emocional induzida por antidepressivos nunca foram descritas detalhadamente. Objetivos: a) Descrever os aspectos fenomenológicos da alteração da resposta emocional pelo uso de antidepressivos em voluntários sadios e pacientes; b) avaliar o efeito da clomipramina sobre a irritabilidade induzida artificialmente em voluntários sadios. Métodos: Foram selecionadas duas amostras: a) 54 sujeitos sem história pessoal e familiar de transtornos psiquiátricos (triados através do Questionário de Rastreamento Psiquiátrico-20, da Entrevista Clínica Estruturada para o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Psiquiátricos - SCID e de um questionário de história familiar; b) 20 pacientes com transtorno

depressivo unipolar e transtornos da ansiedade que apresentassem relatos sugestivos de efeito extraterapêutico. Os voluntários saudáveis, após 4 semanas de clomipramina de 10 a 40 mg por dia, e os pacientes foram avaliados por meio de uma entrevista focal para checagem dos critérios de resposta (aumento da tolerância; eficiência; bem-estar; e sensação de estar diferente de seu habitual). Para a avaliação de irritabilidade, 48 voluntários sadios foram submetidos a um procedimento de indução de frustração (modelo sucesso-fracasso), antes e quatro semanas após o uso de clomipramina. Uma medida subjetiva de irritabilidade (Escala Analógica de Agressividade) foi aplicada antes e após o procedimento de indução de frustração. Resultados: 14 sujeitos saudáveis (30%) e os 20 pacientes apresentaram melhora da resposta emocional que preenchia os critérios de resposta. Os relatos dos sujeitos e pacientes na entrevista focal foram de conteúdo muito semelhante. Os 14 voluntários (100%) e os 20 pacientes apresentaram diminuição da irritabilidade e tensão em interação social; a melhora de desempenho foi observada nos 14 voluntários sadios e em 16 (80%) dos pacientes; os 20 pacientes e 13 (93%) voluntários sadios relataram sensação de bem-estar; os 14 voluntários e 18 pacientes (80%) sentiram-se muito diferentes de seu habitual. No procedimento de indução de irritabilidade, os voluntários com efeito extraterapêutico diferenciaram-se dos demais por apresentarem menor irritabilidade e sentimentos correlatos antes da administração de clomipramina. Conclusões: Os resultados sugerem que o efeito extraterapêutico ocorre em uma parcela dos sujeitos sadios e dos

pacientes tratados com antidepressivos. Os efeitos se manifestam como uma diminuição na expressão de afetos negativos a eventos aversivos cotidianos, sem, no entanto, alterar os afetos positivos. A menor irritabilidade observada nos sujeitos sadios com critério de resposta no procedimento de indução de irritabilidade pode ser um preditor do aparecimento do efeito extraterapêutico.

HENNA E. Phenomenological aspects of the Changing emocional induced by antidepressants. Dissertation. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2007.

Abstract

Clinical observations and experimental data suggest that the administration of antidepressants to psychiatric patients and normal volunteers is associated with extratherapeutic effects that in patients are independent of the preexistent symptomatology. These effects include increased self-confidence, better mood and well being, reduction in irritability, and increased tolerance to aversive stimuli. Although these effects are observed in a significant number of individuals, the nature and intensity of these changes in emotional mood induced by antidepressants were never described in detail. Objectives: a) To describe the phenomenological aspects of the emotional alterations in healthy volunteers and patients using antidepressants; b) to evaluate the effect of clomipramine on irritability artificially induced in healthy volunteers. Methods: We selected two samples: a) 54 subjects without personal or family history of psychiatric disorders (selected through the Self-Reporting Questionnaire-20, the Structured Clinical Interview for Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - SCID, and a family history questionnaire; b) 20 patients with either unipolar depression or anxiety disorders whose reports were suggestive of extratherapeutic effects. After 4 weeks of clomipramine 10 to 40 mg daily, healthy volunteers and patients were evaluated through a qualitative interview for checking response criteria (increased interpersonal tolerance;

efficiency; wellbeing; and feeling substantially changed from usual self). To evaluate irritability 48 subjects were submitted to a procedure to induce frustration (success-failure model) before and after the 4 weeks of clomipramine use. A subjective measure of irritability (Aggression Rating Scale) was applied before and after the frustration inducing procedure. Results: 14 healthy volunteers (30%) and 20 patients presented an improved emotional response according to the response criteria. Fourteen volunteers and 20 patients reported decreased irritability and tension in social interaction; improved performance was observed by the 14 healthy volunteers (100%) and 16 (80%) patients; 20 patients and 13 (93%) healthy volunteers reported a wellbeing sensation; 14 healthy volunteers and 18 (80%) patients reported feeling substantially changed from their usual. Volunteers that reach response criteria on the irritability induced procedure reported less irritability and correlate feelings before clomipramine administration than those who did not fulfill the criteria. Conclusions: The results suggest that the extratherapeutic effect occurs in a percentage of healthy volunteers and patients treated with antidepressants. The effects are manifested as a reduction in the expression of negative affect to aversive daily events, without modifying positive affects. Lower irritability observed on volunteers with response criteria on the induced frustration procedure could be a predictor for the occurrence of the extratherapeutic effect.

1. INTRODUÇÃO

1.1. *O advento dos antidepressivos*

A década de 1950 foi marcada por uma verdadeira revolução na história da psiquiatria, pois, pela primeira vez desde a formação da nosologia psiquiátrica, os médicos passaram a contar com fármacos capazes de aliviar sintomas de algumas doenças mentais de forma mais segura e não invasiva.

Os primeiros antidepressivos foram descobertos por acaso. Por exemplo, a origem dos antidepressivos inibidores da monoaminoxidase (IMAO) foi a partir da observação de que a iproniazida, usada no tratamento da tuberculose, era capaz de produzir elevação de humor e euforia. Ela foi introduzida no tratamento de pacientes hospitalizados com depressão após os estudos iniciais de Crane e Kline, de 1956 e 1958, respectivamente. Quase simultaneamente à introdução dos IMAO, a pesquisa de novos compostos anti-histamínicos conduziu ao aparecimento da imipramina (1958), o primeiro antidepressivo tricíclico, que inibe a recaptação de noradrenalina (NA) e serotonina (5-HT).

A partir dos antidepressivos de primeira geração, os IMAOs e tricíclicos, houve uma considerável ampliação do arsenal terapêutico, tanto com a expansão do número de compostos dentro do mesmo grupo farmacológico, como com o surgimento de drogas com perfil de ação diferente das originais.

As gerações seguintes são compostas por grupos heterogêneos de drogas. Estas inibem seletivamente a recaptação de 5-HT (fluoxetina, paroxetina, sertralina), ou NA (reboxetina), ou ambas (venlafaxina, duloxetina), DA (bupropiona), antagonizam receptores serotoninérgicos (mirtazapina, nefazodona), ou inibem reversivelmente a isoenzima MAO-A (moclobemida).

1.2. Antidepressivos na prática clínica

Os antidepressivos tornaram a depressão um problema tratável à semelhança de outras patologias, como a hipertensão, e abriram caminho para a postulação de hipóteses sobre a presença de alterações neuroquímicas dos transtornos psiquiátricos (Busatto Filho et al., 2006).

Na prática clínica, certamente a primeira indicação dos antidepressivos, onde sua eficácia está comprovada e consagrada, está no tratamento dos transtornos depressivos em todas as suas formas – transtorno depressivo com sintomas melancólicos, depressões secundárias a outras patologias clínicas ou psiquiátricas, formas crônicas de depressão, etc. (Andreasen e Black, 2001).

Os antidepressivos também se mostraram eficazes no tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo, reduzindo a frequência dos pensamentos obsessivos, independentemente da presença de depressão (McDonough e Kennedy, 2002; Denys, 2006), e no transtorno do pânico, diminuindo a frequência e intensidade dos ataques de pânico (Gentil et al., 1995). Eles são usados ainda nos transtornos de ansiedade generalizada, fobia social,

síndromes disfóricas pré-menstruais, transtornos alimentares, transtorno de déficit de atenção com hiperatividade, enurese noturna, dor neurogênica, na cefaléia e, em fase de experimentação, na dependência à nicotina (Cordás e Moreno, 1999; Busatto Filho, 2006).

1.3. *O advento dos Inibidores Seletivos de Recaptação da Serotonina*

Em termos de impacto, podem-se estabelecer dois grandes marcos. O primeiro, logo após a introdução dos antidepressivos, pela redução da frequência de admissão hospitalar, redução do tempo de internação e reabilitação funcional de um grande número de pacientes, principalmente os com depressão mais grave.

O segundo marco foi o lançamento do primeiro inibidor seletivo de recaptação da serotonina (ISRS), a fluoxetina (Prozac), no final da década de 1980. Seu perfil de efeitos colaterais mais seguro e melhor tolerado, com menor incidência de arritmias cardíacas, menor toxicidade hepática e risco de morte em casos de superdosagem, aumentou consideravelmente a adesão ao tratamento e a prescrição de antidepressivos – de 40 milhões em 1988 para 120 milhões dez anos depois (Slingsby, 2002).

A década seguinte foi marcada pelo grande investimento em propaganda para divulgação do Prozac, tanto na imprensa especializada como na leiga. A mídia leiga americana (revistas *Time*, *New Yorker*, *Newsweek*) e livros populares (*Listening to Prozac*, *Talking Back to Prozac*, *Prozac Nation*, etc.), proclamaram o Prozac não só como uma nova arma

poderosa contra a depressão, mas também como a “pílula da personalidade”, a “droga milagrosa”, e a “pílula da felicidade”.

Ao mesmo tempo em que a propaganda vinculou a idéia da felicidade a um medicamento, aumentou o esclarecimento a respeito dos transtornos de humor, chamando a atenção aos sintomas das formas graves e mais brandas de depressão. Esta divulgação contribuiu para a desmistificação da doença, aumentando a motivação por procura por tratamento, e diminuindo o preconceito, i.e., fazendo com que muitos pacientes que eram resistentes a tomar um medicamento passassem a aceitar o uso de antidepressivos (Montagne, 2001; Slingsby, 2002).

1.4. *Psicofarmacologia cosmética*

Peter Kramer, em seu livro “Listening to Prozac” (Kramer, 1993), cunhou o termo “Psicofarmacologia cosmética” para descrever as alterações que os pacientes referiam como “better than well”. As descrições mais comuns eram de aumento da auto-estima, sensação de tornarem-se socialmente mais atraentes, melhora do desempenho profissional e das relações interpessoais, diminuição da sensibilidade à rejeição e à resposta hostil a determinados eventos.

Kramer compilou em seu livro vários relatos de pacientes tratados com fluoxetina e que experimentaram tais mudanças. Por exemplo:

“Um jovem advogado bem sucedido, relativamente feliz em seu casamento, bem ajustado, mas sofrendo com sua baixa auto-estima. Após seis meses em psicoterapia, embora melhor, mantinha o senso de

inadequação e desvalia. Iniciou o tratamento com Prozac e a baixa auto-estima que sentia desde a adolescência desapareceu. Passou a reavaliar suas atitudes de uma maneira realística, experimentou um senso de auto-valorização nunca sentido anteriormente.”

“Sam, arquiteto, com uma fase prolongada de melancolia, anteriormente, estando próximo dos 40 anos, caiu em depressão precipitada por perdas nos negócios e pela morte dos pais. Quando não respondeu bem a tratamentos convencionais, Kramer prescreveu-lhe fluoxetina. Quando ocorreu, sua melhora clínica foi notável. Sam melhorou, não apenas da depressão, mas se declarou ‘melhor do que bem’. Ele sentia-se livre, mais útil, menos pessimista. Agora ele podia completar projetos sem fazer muitos rascunhos, enquanto antes tinha que reescrevê-los repetidas vezes. Sua memória ficou mais confiável e sua concentração mais penetrante. Cada aspecto do seu trabalho tornou-se mais profundo. Ele parecia mais equilibrado, mais envolvido, menos distraído. Ele tornou-se capaz de falar em eventos profissionais sem ter que se valer de anotações. Embora continuasse a ter prazer sexual como antes, ele perdeu o interesse por pornografia, que era uma coisa que o atraía de forma compulsiva. Ele sentiu essas mudanças, na verdade, como uma perda. Embora ele estivesse grato pelo alívio da angústia, estava desconcertado por esse aspecto de sua melhora, pois a medicação redefiniu o que era essencial em sua personalidade e o que era contingencial.”

No livro de Kramer alguns dos relatos de “melhor do que bem” partiram de indivíduos cujos sintomas não preenchiam os critérios

diagnósticos tradicionais. Segundo ele, além de tratar as várias formas de depressão, o Prozac teria um poder notável de afetar a personalidade e o temperamento, e de tornar pessoas sem um transtorno mental mais saudáveis que o normal.

1.5. *Antidepressivos e personalidade*

A possibilidade do temperamento ser passível de modificação farmacológica é compatível com as teorias de Cloninger et al. (1993). Em uma série de estudos neurofarmacológicos, comportamentais e psicométricos, Cloninger (1986) discriminou quatro dimensões de temperamento (Busca de Novidades, Esquiva ao Dano, Dependência de Gratificação e Persistência) e três de caráter (Auto-Direcionamento, Cooperatividade e Auto-transcendência). O temperamento é definido por Cloninger como “um conjunto de características simples, não-motivacionais e não-cognitivas, identificáveis precocemente na infância, estáveis ao longo do tempo, que predizem tipos de respostas emocionais e têm correlatos neurobiológicos”.

A partir de modelos experimentais em animais, Cloninger apontou uma possível relação entre noradrenalina e dependência de gratificação e sensibilidade à rejeição; entre serotonina e esquiva ao dano; e entre dopamina e busca de novidades ou similares, como os comportamentos impulsivos. Uma das proposições de Cloninger é que é possível interferir no temperamento através de medicamentos que interajam com noradrenalina, serotonina, dopamina, etc.

De acordo com esse modelo psicobiológico (Cloninger, 1986; Cloninger et al., 1993), as intervenções farmacológicas devem ser capazes de modificar o temperamento, enquanto que os tratamentos psicológicos podem ajudar no desenvolvimento do caráter. Segundo suas hipóteses, a combinação de algumas formas de psicoterapia com certos medicamentos psicoativos pode ser mais efetiva e adequada do que as abordagens isoladas.

Cloninger et al. (1993) sugeriram também que o temperamento pode estar relacionado à predisposição a uma série de transtornos psiquiátricos, tais como os de ansiedade, somatoformes, alimentares e abuso de drogas.

Alguns estudos corroboram essas hipóteses. Por exemplo, Joffe et al. (1993) avaliaram a personalidade de 40 pacientes com transtorno depressivo unipolar, antes e após o tratamento com antidepressivos utilizando o Inventário de Temperamento e Caráter (ITC, Cloninger et al., 1993). Os autores observaram uma correlação positiva entre escores de esQUIVA ao dano e índices de depressão: os escores antes do tratamento eram maiores que os dados normativos da população geral, e foram significativamente mais baixos nos pacientes respondedores ao tratamento antidepressivo.

Resultados semelhantes foram obtidos em pacientes distímicos (Hellerstein et al., 2000), sendo que aqueles que obtiveram remissão da sintomatologia de base exibiram diminuição mais significativa em esQUIVA ao dano.

Pacientes com transtorno de pânico/agorafobia também mostraram alterações de personalidade após tratamento com antidepressivos (clomipramina). Os pacientes, avaliados pelo teste Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI), exibiram no pré-tratamento um perfil de personalidade caracterizado por escores mais elevados nas escalas relacionadas à sintomatologia do transtorno de pânico. Tais escores tornaram-se progressivamente menos patológicos após a remissão dos sintomas (Ito et al., 1995).

O estudo acima referido fez parte de um amplo projeto de pesquisa sobre o transtorno de pânico (“Projeto AMBAN”) desenvolvido no Instituto de Psiquiatria do HCFMUSP na década de 1980. Este foi um dos estudos pioneiros a demonstrar a efetividade de doses baixas de clomipramina no transtorno de pânico/agorafobia (Gentil et al., 1993). Nesta ocasião foi observado que uma parcela significativa dos pacientes referia não apenas a remissão dos sintomas de pânico, agorafobia, depressão secundária, insegurança e preocupações com saúde, mas também a ocorrência de mudanças inesperadas em relação ao estado emocional habitual (Gentil, *comunicação pessoal*). Muitos pacientes se descreviam como emocionalmente mais estáveis do que antes do tratamento ou mesmo antes do início da doença.

1.6. Efeitos “extraterapêuticos” dos antidepressivos

Além de Gentil et al. (1993) e Kramer (1993), outros autores (e.g. Andrews et al., 1998; Knutson et al., 1998) também chamaram a atenção

para os efeitos que vão além da esperada remissão dos sintomas ou síndromes clínicas para os quais os antidepressivos são prescritos – os denominados efeitos “extra-terapêuticos”.

Andrews et al. (1998) conduziu um estudo retrospectivo em pacientes que reportaram benefícios com o uso de ISRS que iam além da remissão dos sintomas. Dos 53 pacientes em uso de fluoxetina, sertralina ou paroxetina, 91% relataram sentirem-se “diferentes”: mais capazes, menos preocupados e menos irritados. Os autores sugeriram que os antidepressivos atuariam como fármacos antipreocupação, porém sem levar à indiferença (*feeling care-less rather than careless*), modificando variáveis que poderiam predispor e manter a depressão (p.ex. estilo cognitivo caracterizado por preocupação ansiosa).

O estudo de Andrews et al. (1998) não exclui a possibilidade de que os efeitos extraterapêuticos dos antidepressivos possam ser atribuídos à melhora de sintomas subsindrômicos pré-existentes ou à melhora de sintomas residuais do quadro clínico inicial.

Healy e McMonagle (1997) sugeriram que essas drogas seriam capazes de promover uma otimização da regulação emocional, independente da presença de sintomas subsindrômicos. Segundo esses autores os antidepressivos poderiam promover ajustes funcionais otimizando a regulação emocional: “Tem sido há muito tempo considerado que a depressão é um transtorno bioquímico resultante de disfunção de sistemas monoaminérgicos cerebrais e que os antidepressivos atuam nesses sistemas como ‘projéteis mágicos’ para corrigir uma lesão. A hipótese

alternativa é que os antidepressivos atuam em sistemas monoaminérgicos intactos, produzindo alterações funcionais que não correspondem, necessariamente, a uma reversão da causa inicial”.

Um modelo experimental adequado para testar a hipótese da otimização da resposta emocional com antidepressivos é o estudo de seus efeitos em voluntários sem transtornos psiquiátricos, eliminando assim o viés da presença de psicopatologia modulando as alterações de humor e temperamento.

1.7. Efeitos de antidepressivos em sujeitos saudáveis

Knutson et al. (1998) com o intuito de verificar a ação de antidepressivos sobre a personalidade e o comportamento social, administraram paroxetina (N=23), 20 mg/dia, ou placebo (N=25) a voluntários sadios por quatro semanas. Observaram, durante uma tarefa de montar quebra-cabeças realizada em pares, que a paroxetina aumentou o índice de afiliação social (aumento de sugestões durante a tarefa, sem agressividade, e diminuição de comandos) e produziu uma redução geral em afetos negativos (ansiedade, depressão, hostilidade), sem alterar os índices de afetos positivos (alegria, energia, entusiasmo). A redução em afeto negativo foi inversamente relacionada aos níveis plasmáticos de paroxetina.

Knutson et al. (1998) propuseram que a função serotoninérgica central poderia modular a redução de afetos negativos e o aumento do comportamento socialmente afiliativo. Segundo esses autores a administração de paroxetina teria efeitos significativos e detectáveis nessas

medidas, mesmo na ausência de depressão clínica ou de qualquer outra psicopatologia no pré-tratamento.

Na mesma época, Gorenstein et al. (1998) administraram clomipramina em doses baixas a nove sujeitos sem qualquer diagnóstico psiquiátrico durante a vida. Tais indivíduos poderiam apresentar sintomas inespecíficos leves de ansiedade e irritabilidade, desde que esses não prejudicassem significativamente seu desempenho pessoal e profissional e que fossem considerados como características indesejáveis e persistentes de sua personalidade.

Os voluntários foram alocados a um ensaio controlado, duplo-cego, cruzado com ordem balanceada de tratamentos, com clomipramina (10 a 40 mg/dia) e propantelina durante cinco semanas. Após o tratamento, apesar da baixa intensidade da sintomatologia inicial e da ausência de disfunção social significativa, os indivíduos e os familiares identificaram a clomipramina como melhor do que o placebo em uma série de medidas, principalmente diminuição na irritabilidade e ansiedade. Os voluntários tornaram-se menos hostis e aparentemente deixaram de interpretar, erroneamente, sinais ambientais inespecíficos como agressivos (Gorenstein et al., 1998).

Tse e Bond (2002a), com o objetivo de explorar o papel de intervenções serotoninérgica e noradrenérgica sobre aspectos do comportamento social (comunicação verbal e não verbal), administraram uma dose única de citalopram (10 mg), reboxetina (4 mg) ou placebo a 60 voluntários sadios. Na tarefa de interação entre pares (jogo de memória computadorizado) o uso de reboxetina, mas não o de citalopram ou placebo,

esteve associado à maior interação social evidenciada pelo aumento no número de mensagens positivas para o par e maior tempo de contato visual.

Em outro experimento, com o mesmo paradigma, Tse e Bond (2002b) mostraram que efeitos semelhantes aos da reboxetina poderiam ser obtidos com o citalopram em condições experimentais diferentes (maior dose e maior tempo de administração). Neste estudo os autores administraram 20 mg de citalopram ou placebo, em esquema duplo-cego, cruzado, durante duas semanas a 10 voluntários sadios. Os sujeitos durante o uso de citalopram enviaram mais mensagens cooperativas e apresentaram-se menos submissos sem demonstrar hostilidade e dominância.

Harmer et al. (2003) administraram uma dose única de reboxetina (4 mg) a 24 sujeitos sem transtorno psiquiátrico ao longo da vida e os submeteram a um teste de reconhecimento de expressões faciais representativas de cinco emoções (tristeza, nojo, medo, felicidade e raiva). A reboxetina foi associada a um maior reconhecimento de expressões faciais felizes quando comparada ao grupo placebo. Os autores sugeriram que apenas uma dose única de reboxetina poderia facilitar o processamento de informação emocional positiva. Esse viés de percepção positiva poderia representar um efeito precoce do antidepressivo preditivo da reversão do viés negativo observado nos pacientes deprimidos.

Com o intuito de confirmar os achados com doses únicas e ampliar a avaliação cognitiva e emocional, Harmer et al. (2004) administraram reboxetina (4 mg) e citalopram (20 mg) durante uma semana a 21 voluntários sadios. Os sujeitos preencheram escalas para avaliação do

humor e foram submetidos a testes de reconhecimento de expressões faciais, de categorização emocional e de memória de fixação. Não foram observadas quaisquer alterações sobre humor, ansiedade ou hostilidade nos que receberam reboxetina ou citalopram. Entretanto, ambas as drogas estiveram associadas a aumento da memória para material emocional de valência positiva, assim como diminuição do reconhecimento de expressões faciais de medo e raiva e interpretação de expressões neutras como felizes.

Redução da resposta afetiva negativa a eventos negativos, sem alteração do afeto positivo, foi observada por Furlan et al. (2004) em 54 idosos sem transtorno psiquiátrico que receberam paroxetina e sertralina durante 21 dias. Os autores concluíram que não houve achatamento da resposta afetiva e sugeriram que os antidepressivos poderiam conferir uma proteção contra depressão em eventos cotidianos considerados desagradáveis e em momentos de perda ou tragédia.

Nem todos os estudos em sujeitos normais, entretanto, observaram alterações emocionais como as acima descritas. Por exemplo, Gelfin et al. (1998) não encontraram qualquer alteração, positiva ou negativa, nas escalas subjetivas de 15 sujeitos sem transtorno psiquiátrico que receberam 20 mg/dia de fluoxetina por cinco semanas. Barr et al. (1997) também não observaram alterações mensuráveis nas escalas utilizadas após 6 semanas de fluoxetina (20 mg/dia) administrada a seis voluntários saudáveis.

Pode-se afirmar que a maioria dos estudos conduzidos até o momento em indivíduos saudáveis indicam que os antidepressivos promovem efeitos benéficos sobre o humor, estado subjetivo em geral,

desempenho e conduta social. A diminuição de irritabilidade e de outros afetos negativos foi um dos relatos mais consistentemente observado (Gorenstein et al., 1998; Knutson et al., 1998; Furlan et al., 2004), embora nenhum estudo descreva detalhadamente os aspectos fenomenológicos que envolvem as mudanças na resposta emocional induzida por antidepressivos.

1.8. *Antidepressivos e irritabilidade*

A irritabilidade e os ataques de raiva permeiam vários transtornos psiquiátricos e os antidepressivos reconhecidamente os diminuem em pacientes com depressão unipolar (Fava et al., 1993), transtorno do pânico e agorafobia (George et al., 1989; Gentil et al., 1993), transtorno *borderline* de personalidade (Salzman et al., 1995) e em mulheres com transtorno disfórico pré-menstrual (Sundblad et al., 1992).

A irritabilidade e a raiva também fazem parte da vivência emocional normal como resposta a eventos desagradáveis, o que as torna susceptíveis de diminuição em indivíduos sem transtornos psiquiátricos que recebem antidepressivos. É interessante notar que, embora os relatos de redução de irritabilidade sejam consistentes, nenhum estudo mensurou o efeito de antidepressivos sobre a irritabilidade e raiva induzidas experimentalmente.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Primário (Estudo 1)

Descrever os aspectos fenomenológicos da alteração emocional induzida por antidepressivos em sujeitos sem psicopatologia e em pacientes psiquiátricos.

2.2. Objetivo Secundário (Estudo 2)

Avaliar o efeito de doses baixas de um antidepressivo sobre a irritabilidade e raiva induzidas experimentalmente em indivíduos saudáveis.

3. ESTUDO 1

ASPECTOS FENOMENOLÓGICOS DA ALTERAÇÃO EMOCIONAL INDUZIDA POR ANTIDEPRESSIVOS

3.1. MÉTODOS

3.1.1. Amostra de voluntários sem patologia psiquiátrica

A amostra consistiu de indivíduos de ambos os sexos, com idade entre 21 e 50 anos, sem história pessoal ou familiar de transtornos psiquiátricos. Os sujeitos que fizeram parte deste estudo pertenciam a uma amostra maior selecionada para participar do “Estudo Psicobiológico da Regulação Emocional a partir dos Efeitos de Antidepressivos”, Projeto Temático FAPESP (no. 01/00189-9), coordenado pelo Prof. Dr. Valentim Gentil Filho e pela Profa. Dra. Clarice Gorenstein, desenvolvido no Instituto de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq-HCFMUSP).

A pesquisa foi divulgada por meio de cartazes, anúncios na imprensa leiga, chamadas em rádios, cartas aos grupos de pesquisa do IPq-HCFMUSP onde solicitava-se pessoas que se sentiam bem e cujo humor não sofria grandes alterações apesar dos problemas cotidianos.

3.1.1.1. Critérios de inclusão

- Idade entre 21 e 50 anos (inferior a 48 anos para mulheres);
- Escolaridade mínima de 1º. grau completo;
- Residência em São Paulo (capital);
- Escores abaixo do ponto de corte no questionário de rastreamento psiquiátrico (5/6 para homens e de 7/8 para mulheres) (SRQ-20; Harding et al., 1980; Mari e Willians, 1986);
- Ausência de patologia psiquiátrica atual e pregressa investigada pela entrevista estruturada SCID (Structured Clinical Interview for DSM IV, Spitzer et al., 1992; validação para o Brasil, Del-Ben et al., 1996);
- Ausência de história familiar de transtorno psiquiátrico em parentes de primeiro grau (Questionário de Rastreamento Familiar, Family History Screen; Weissman et al., 2000);
- Ausência de patologias clínicas agudas e crônicas;
- Ausência de alterações em exames laboratoriais e em eletrocardiograma.

3.1.1.2. Critérios de exclusão

- Tentativa de suicídio;
- Escore na Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton de 21 itens maior que sete;
- Escore menor que 20 no fator autodirecionamento do Inventário de Temperamento e Caráter (Cloninger et al., 1993; tradução e adaptação para uso no Brasil de Fuentes et al., 2000), sugestivo de transtorno de personalidade;
- Gravidez, ausência de método contraceptivo eficaz, amamentação ou história de parto nos últimos seis meses;
- História de tratamento com medicamentos psicoativos nos seis meses anteriores à seleção;
- Início de psicoterapia em período inferior aos seis meses anteriores à seleção;
- Índice de massa corpórea IMC ($\text{peso}/(\text{altura})^2 > 30$).

3.1.1.3. Procedimento de seleção da amostra de voluntários

Os sujeitos que atenderam a solicitação de voluntários para a pesquisa foram submetidos a uma entrevista telefônica para exclusão de possível psicopatologia (SRQ-20, Harding et al., 1980) de patologias clínicas relatadas e checagem dos critérios sócio-demográficos de exclusão.

Uma vez aprovados na avaliação telefônica, os sujeitos passaram para a fase da avaliação psiquiátrica e clínica que foi realizada no Laboratório de Investigações Médicas, LIM-23, no IPqHCFMUSP.

A presença de patologia psiquiátrica ao longo da vida foi avaliada através da entrevista estruturada SCID (Del-Ben et al., 1996). Os indivíduos que apresentaram patologia no momento da entrevista foram encaminhados para a triagem geral do Instituto de Psiquiatria.

O histórico familiar de patologias psiquiátricas foi avaliado pelo Questionário de História Familiar (Family History Screen; Weissman, 2000).

Os sujeitos aprovados na avaliação psiquiátrica foram submetidos a exame físico detalhado e exames subsidiários (TSH, T4, hemograma completo, dosagem de prolactina, VHS, urina I, TGO, TGP e eletrocardiograma). Aqueles com suspeita de disfunção no exame clínico ou alteração dos exames laboratoriais foram encaminhados para tratamento específico no Hospital das Clínicas.

Todos os sujeitos assinaram o termo de consentimento livre informado. O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética do HCFMUSP hospital (protocolo no. 048/01 em 02 de março de 2001).

O estudo obedeceu às recomendações adotadas pela 18ª Assembléia Médica Mundial, Helsinque, Finlândia, 1964, bem como suas subseqüentes revisões nas 29ª, 35ª, 41ª Assembléias (Tóquio, Veneza, Hong Kong, respectivamente).

3.1.1.4. Procedimento Experimental

Os voluntários receberam de 10 a 40 mg/dia de clomipramina, sob condições simples-cegas, durante quatro semanas. As doses foram ajustadas considerando a tolerabilidade individual.

No final do tratamento os sujeitos foram subdivididos em dois grupos, os que atingiram Critério de Resposta e os Sem Critério de acordo com os critérios operacionais definidos no item 3.1.3.

3.1.2. Amostra de Pacientes

A amostra consistiu de pacientes portadores de transtorno depressivo unipolar e transtornos de ansiedade, tratados exclusivamente com antidepressivos em regime de monoterapia (clomipramina, paroxetina, citalopram e sertralina) que, de acordo com a impressão clínica do psiquiatra que os tratava, tivessem atingido os critérios de resposta estabelecidos no estudo item (3.1.3).

Foram excluídos os pacientes com transtorno bipolar, com sintomas sugestivos de hipomania, temperamento hipertímico e com história familiar de transtorno bipolar e quadros psicóticos.

Os pacientes identificados foram convidados a participar do estudo e os que concordaram foram submetidos a uma entrevista estruturada para checagem dos critérios de resposta.

Por questões geográficas (alguns pacientes residiam em São Paulo e outros em Sorocaba), os pacientes poderiam optar por responder a entrevista pessoalmente ou por telefone em horários convenientes a eles.

Foi-lhes informado que as respostas seriam escritas e que suas identidades seriam mantidas em sigilo.

3.1.3. Definição dos critérios de resposta

A primeira etapa foi a definição de critérios operacionais de efeito extraterapêutico a partir da descrição detalhada de quatro sujeitos tratados com clomipramina (doses médias de 30 mg, quatro semanas), em uma primeira fase do Projeto Temático, que haviam respondido afirmativamente à pergunta sobre a eventual percepção de alguma alteração em seu estado emocional após o uso do medicamento.

Esses indivíduos foram entrevistados por quatro psiquiatras envolvidos no Projeto Temático. Suas entrevistas foram gravadas em fitas de VHS. Inicialmente procedeu-se a uma leitura exploratória minuciosa para entrar em contato todo material para entrar em contacto com o material obtido e formular as primeiras hipóteses. Em seguida, procedeu-se a preparação do material, visando identificar palavras-chaves e idéias centrais nos relatos sobre as características das alterações percebidas. Essa etapa propiciou a categorização das alterações a partir da frequência com que apareciam (Yin, 2002; Bogdan e Biklen, 1994). Com esse procedimento chegou-se a quatro itens categoriais adotados para estabelecimento do critério de resposta (efeito extraterapêutico) descritos no Quadro 1.

Quadro 1: Itens categoriais adotados para estabelecimento do critério de resposta

ÁREA 1: Tolerância	ÁREA 2: Bem-estar	ÁREA 3: Estar diferente	ÁREA 4: Eficiência
Irritação	Sensação de bem estar	Estado diferente do habitual	Segurança
Tolerância		Artificialidade	Eficiência
Tensão		Não se reconhecer em algumas atitudes	Priorização de tarefas
Preocupação			Capacidade de tomar decisões

Critério de Resposta: para atribuição do critério de resposta era necessário que houvesse alteração para melhor em no mínimo três das quatro áreas identificadas nas respostas dos participantes, constatada por dois entrevistadores independentes, sendo um deles cego quanto às possíveis alterações emocionais.

3.1.4. Entrevista Focal

Para verificar a presença dos critérios de resposta, elaborou-se uma entrevista estruturada de perguntas abertas, entrevista focal (Morse, 2003). A entrevista focal foi feita para obter informações mais detalhadas dos efeitos sobre aspectos emocionais relatados pelos pacientes relacionados à resposta emocional investigada.

A entrevista consistiu de seis questões, cujas respostas eram anotadas pela entrevistadora. Ao término da entrevista as respostas eram lidas para os participantes para confirmação ou correções dos dados obtidos.

1- Voluntários: Você percebeu alguma diferença em seu estado emocional durante esse estudo? Se sim, como percebeu a diferença?

Se pacientes: Você já voltou ao seu estado normal de como era antes da doença? Percebeu alguma diferença em seu estado emocional em relação ao normal? Se sim, como percebeu?

2- Como está sua reação frente a situações habitualmente desencadeadoras de irritação? Descreva e exemplifique.

3- Você se sente diferente de seu habitual? Descreva e exemplifique.

4- Alguma outra sensação interna? Descreva e exemplifique.

5- Como você está realizando suas tarefas habituais? Descreva e exemplifique.

6- Gostaria de continuar tomando o medicamento?

Os voluntários foram entrevistados ao final das quatro semanas de administração de clomipramina, enquanto os pacientes submeteram-se à entrevista à medida que eram identificados pelos seus médicos e consentissem em participar.

Para ilustrar os achados os relatos de alguns dos entrevistados estão transcritos no item Resultados.

3.2. Resultados

3.2.1. Resultados dos voluntários sadios

Fizeram contato telefônico em resposta à solicitação mais de 1000 sujeitos. Destes cerca de 60 foram aprovados para participação no estudo (tabela 1).

Dos 54 sujeitos que receberam clomipramina durante quatro semanas, 40 não atingiram os critérios de resposta (74%), enquanto 14 (26%) atingiram o efeito extraterapêutico.

O perfil sócio demográfico dos voluntários sem patologia psiquiátrica encontra-se na tabela 2.

Dos 14 sujeitos com efeito extraterapêutico, nove (64,3%) atingiram a dose máxima de 40 mg/dia de clomipramina e cinco (35,7%) receberam 30 mg/dia de clomipramina.

Tabela 1. Recrutamento dos voluntários sadios

Entrevista preliminar (telefônica)		1016 (100%)
Aprovados → encaminhados p/ avaliação Psiquiátrica		656 (64,6%)
Excluídos (total)		256 (25%)*100%
Desistiram		104 (10,2%)
Motivos	SRQ > ponto de corte	87 (*34%)
	História médica	124 (*48,4%)
	Idade / Escolaridade	43 (*16,8%)
	Indisponibilidade/Desinteresse	2 (*0,8%)
Entrevista psiquiátrica		
Total recrutado		639 (100%)
Voluntários que não compareceram na data marcada		147 (23%)
Excluídos na entrevista		380 (77%)
Total entrevistado		492
Aprovados		112 (22,7%)*100%
Desistências após aprovação psiquiátrica		30 (*26,8%)
Excluídos por Alteração Laboratorial		17 (*15,2%)
Voluntários incluídos no estudo		65 (*58%)
Finalizaram Estudo		54

Tabela 2. Perfil sócio-demográfico dos voluntários sadios segundo o critério de resposta

		Critério de resposta	Sem Critério	Total
		N =14 (26%)	N =40	N =54
Sexo	Masculino	2 (14,3%)	7 (17,5%)	9 (17,7%)
	Feminino	12 (85,7%)	33 (82,5%)	45 (83,4%)
Escolaridade	1º. grau	4 (28,6%)	0	4
	2º. grau	8 (57,1%)	38 (95%)	46
	3º. grau	2 (14,3%)	2 (5%)	4
Idade (média)		35,5 ± 5,7	32,9± 6,5	34,6±6,1
Estado civil: casados		12 (86%)	28 (70%)	40 (74%)

3.2.1.1. Resultados da entrevista focal dos voluntários que atingiram o efeito extraterapêutico

Cada transcrição está acompanhada de um código identificador composto pela inicial do primeiro nome acompanhado da idade (por exemplo, Cristiane de 26 anos será C26).

1. Você percebeu alguma diferença em seu estado emocional durante esse estudo? Se sim, como percebeu a diferença?

Os sujeitos com critério de resposta relataram sentirem-se diferentes de seu habitual, mais calmos e tolerantes. Esse efeito foi relatado espontaneamente logo após a primeira semana de uso do medicamento:

“Sim, estou mais calma” (M39).

“Estou mais tranqüila e aceito tudo mais facilmente” (C29).

“Me sinto diferente, como se tivesse voltado à adolescência, sem o peso da responsabilidade” (C39).

“Mais disposta e levando tudo super bem” (M37).

“Me sinto mais racional” (E24).

Foi possível identificar duas formas de percepção da diferença. A primeira foi nos afazeres cotidianos e a segunda através em situações de conflito. Dos 14 sujeitos, quatro (28%) notaram a diferença na forma de realizar suas tarefas:

“Estou mais sossegada, tanto que tinha prova e, mesmo assim, trabalhei sem pressa para ir estudar e se não fosse bem não me importaria” (D41).

“Percebi na minha rotina de dona de casa. Deixei de me preocupar se o almoço ia atrasar ou se faltava camisa passada para o meu marido” (S40).

“Trabalho com chocolate e nessa época de Páscoa fico estressada. Agora, fiz minhas encomendas de ovos de Páscoa antes dos prazos e não fiquei estressada como sempre e o trabalho rendeu mais” (E24).

“Perto de pagar minha fornecedora não fiquei pensando e preocupada se minhas freguesas me pagariam e pensei que, como não dependia de mim, não adiantava me estressar” (M39).

Dos 10 voluntários, seis (44%) perceberam a mudança por si próprios, ao reagirem de maneira incomum em situações de conflito:

“Fui roubada por uma funcionária e sem brigar pedi minha corrente de volta e a mantive no trabalho porque tinha umas entregas para fazer. Ai eu vi como estava diferente” (E24).

“Uma amiga ia se mudar fui me despedir e não me emocionei como sempre” (J29).

“Tive uma reunião no trabalho e sempre fico nervosa porque posso ser cortada e dessa vez não me importei, nem me preocupei” (C29).

Entre os voluntários, quatro (28%) tornaram-se cientes da mudança após pessoas próximas terem alertado-os a respeito dela:

“Minha mulher me disse que eu estava um doce porque agüentava tudo dela, deixava pra lá e por isso a gente não brigava mais” (J31).

“Eu mesma não tinha notado até que meu marido chamou minha atenção e disse que eu estava desligada de tudo” (S34).

“Minha filha é muito chorona e eu nem ligava, aí minha mãe falou que queria tomar o mesmo remédio pra não ligar também. Só aí eu notei que estava diferente” (C29).

“Talvez não tivesse percebido se não tivessem chamado a minha atenção. Todo fim de mês faço o balanço contábil das empresas que administro e estava assobiando ao telefone quando um colega me perguntou o porquê do bom humor. Aí percebi que nessa época fico mais apreensivo, preocupado e pela primeira vez em 15 anos de trabalho me sentia tranquilo especificamente nessa fase do mês” (C39).

2. Como está sua reação frente a situações habitualmente desencadeadoras de irritação? Descreva e exemplifique.

Todos os 14 sujeitos relataram-se como mais calmos e com aumento de sua tolerância e diminuição de suas preocupações como nunca haviam experimentado anteriormente:

“As clientes pedem pra mudar a cor do esmalte duas, três vezes e eu nem ligo e nem penso nas outras que estão esperando” (D41).

“Nesse calor, os ovos de chocolate demoram pra dar ponto e às vezes não dão. Não me preocupo com isso. Parece que a situação não é comigo” (M37).

“Marido em casa e desempregado é uma amolação, se mete onde não entende e depois do remédio eu não impliquei mais com ele” (E45).

“Passei por uma prova esses dias, fui chamada na escola porque meu filho quebrou um vidro e não fiquei chateada e nem com vergonha e só pensei que, educação eu dou, agora isso é com ele” (M37).

“Nada me atinge, parece que eu tenho uma armadura contra preocupação, coisas normais como não ter emprego fixo, contas pra pagar eu nem ligo mais” (A35).

No grupo dos voluntários houve, também, quem não gostasse dessa alteração. Especificamente, um sujeito associou o aumento de tolerância e falta de preocupação a uma atitude displicente em relação à vida:

“Prefiro estar mais atenta. Eu tenho que me preocupar com minhas freguesas e com meus estudos. Parece que eu sou uma mulher vazia” (D41).

3. Você se sente diferente de seu habitual? Descreva e exemplifique.

Todos voluntários relataram a sensação de estarem diferentes, estranhando-se. Dez disseram não se reconhecerem em suas atitudes:

“Muito diferente, até minha mulher acha que não pareço eu. Nada me irrita” (J31).

“Fui roubada e mantive a sujeita por conveniência, porque sozinha não daria conta de fazer os ovos de Páscoa. Não fiquei falando a

respeito, não me irrita e nem me preocupa. Todos familiares notaram”. (E24).

“Parece que eu estou de bem com tudo que é ruim, é meio esquisito, e todo mundo notou” (F28).

Outros três voluntários descrevem-se diferentes, porém a mudança foi descrita como mais sutil. Desses, dois não aprovaram a alteração, porque a sentiram como “artificial”:

“Estou diferente, não é tão grande a mudança, mas não sou eu e sei que é artificial, nunca vou ser sem reação desse jeito” (M37).

“Estou indiferente a tudo e não gosto. Me sinto vazia de sentimento” (D41).

4- Alguma outra sensação interna? Descreva e exemplifique.

Apenas um voluntário relatou não sentir qualquer outra sensação além da diminuição da irritabilidade, aumento da tolerância a situações adversas e sensação de estar diferente. Em contrapartida, pudemos identificar dois padrões de respostas:

A) Dos 13 voluntários que responderam afirmativamente a essa pergunta, cinco (38%) referiram uma sensação de bem estar, como uma paz interior:

“Acho que a tradução para que eu sinto é bem estar, paz, não sei ser mais clara” (M39).

“Me sinto substancialmente mais calma, um bem estar comigo mesma” (C26).

“Estou de bem com tudo de ruim, em paz” (F28).

B) Oito (62) voluntários descreveram-se com a mesma sensação de bem estar acrescida de diminuição da sensibilidade a eventos negativos:

“Sinto bem estar e estou bem menos emotiva, não me impressiono com nada” (C26).

“Sinto um sossego por dentro e estou menos sensível” (S34).

“Estou desligada de todos os problemas, não me emociono e me sinto em paz” (A35).

“Desde que comecei a tomar o remédio sinto que não estou emotiva e sinto também uma grande sensação de bem estar” (J29).

5. Como está realizando suas tarefas rotineiras?

A melhora de desempenho foi relatada por oito (57%) dos 14 voluntários. As causas dessa melhora foram atribuídas a um aumento no poder de concentração (três sujeitos) e de organização (cinco sujeitos). Uma leitura minuciosa dos discursos revelou que esses sujeitos passaram a priorizar as tarefas deixando de se sentir incomodados com as atividades postergadas, obtendo assim um melhor desempenho no que faziam:

“Escolho o que é mais importante e faço, se o resto não der tempo não me incomodo e no fim dá tempo de fazer tudo” (A30).

“Meu serviço em casa rende mais porque agora organizei o meu dia e faço primeiro o que é mais importante” (C26).

“Não me preocupo se as entregas vão dar tempo e aí fico mais concentrada no que eu faço e não atrasei mais entregas” (E24).

“Não fico aflita de ter cliente esperando e com isso fico mais ligada na unha¹ que estou desenhando e não tive mais que refazer” (D41).

“Percebi a diferença numa semana de muita solicitação no trabalho e ignorando as pressões fui fazendo tudo calmamente e ao seu tempo, conseqüentemente me percebi mais concentrado e cometi menos erros que o habitual” (C39).

3.2.1.2. Resultados da entrevista focal dos voluntários que não atingiram o efeito extraterapêutico

1. Você percebeu alguma diferença em seu estado emocional durante esse estudo? Se sim, como percebeu a diferença?

Todos 40 sujeitos responderam que “Não”. Não haviam notado diferença alguma.

Em decorrência da falta de alteração, a segunda pergunta – Como notou a diferença? Exemplifique – não foi feita.

2. Como está sua reação frente a situações habitualmente desencadeadoras de irritação? Descreva e exemplifique.

¹ Voluntária trabalha com desenho artístico em unhas

Os sujeitos relataram estarem da mesma forma como sempre foram, ou seja, o que lhes causava irritação continuava causar:

“Do mesmo jeito, continuo me irritando com a bagunça das crianças. Não mudou nada” (A31).

“Esperar minha namorada se arrumar e sempre a gente chegar atrasado por causa disso me deixa irritado como sempre” (H26).

“Igual sempre foi. Não sou irritada, mas o que me irritava continua me irritando” (C31).

“Não mudou” (C38).

“Do mesmo jeito de sempre” (E28).

3. Você se sente diferente de seu habitual? Descreva e exemplifique.

Alguém notou alguma diferença?

Nenhum dos 40 voluntários percebeu-se diferente e tampouco qualquer pessoa próxima ao voluntário notou diferença:

“Não” (M36).

“Continuo igual” (E27).

4. Alguma outra sensação interna? Descreva e exemplifique.

Os 40 sujeitos não relataram qualquer alteração ou sensação interna.

“Nenhuma” (R44).

“Nada de diferente” (V35).

5. Como está realizando suas tarefas rotineiras?

Novamente, não houve alteração:

“Igual sempre” (M40).

“Como sempre realizei” (L30).

“Não percebi mudança nisso” (M31).

3.2.2. Resultados da amostra de pacientes

3.2.2.1. Perfil sócio-demográfico dos pacientes

Tabela 3. Perfil sócio-demográfico dos pacientes

Sexo	Masculino	7 (35%)
	Feminino	13 (65%)
Escolaridade	2º. grau	4 (15%)
	3º. grau	16 (85%)
Idade (média)		42,1±18
Estado civil: casados		16 (80%)

Dos 20 pacientes, 11 estavam em uso de clomipramina (dose média de 60 mg/dia, 9 meses de uso), cinco em uso de paroxetina (dose média de 24 mg/dia, $\pm$ 11 meses de uso), dois em uso de fluoxetina (dose média de 20 mg/dia, $\pm$ 7 meses de uso), um em uso de citalopram (dose média de 20 mg/dia, $\pm$ 12 meses de uso) e um paciente em uso de sertralina (50 mg/dia, há 60 meses). Entre os 20 pacientes, 13 tinham diagnóstico de transtorno depressivo e sete de transtornos de ansiedade.

3.2.2.2. Resultados da entrevista focal dos pacientes

1. Você já voltou ao seu estado normal de como era antes da doença?

Dos 20 pacientes entrevistados, 19 relataram que haviam remitido de sua sintomatologia e percebiam-se diferentes do que sempre foram. Todos notaram-se mais tranquilos, sentindo menos peso das responsabilidades, com uma sensação de leveza:

“Não estou como sempre fui, estou melhor, mais leve...” (J64).

“Sim... Mas é diferente. Não me estresso mais e consigo perceber quando as pessoas estão estressadas e penso comigo que é uma perda de energia” (R34).

“É a terceira vez que tomo o medicamento e em todas às vezes fico diferente. Não me sinto mais feliz que meu habitual, a diferença está no fim do dia, por pior e mais difícil que seja eu o termino leve. É essa a sensação” (A28).

Uma única paciente, quando perguntada, referiu continuar se sentindo triste, embora menos intensamente, e sem ter recuperado o prazer e interesse. Mesmo assim, estranhou-se, porque se sentia diferente, sem qualquer preocupação e leve:

“Ainda estou triste, não tenho vontade de trabalhar e de me arrumar, mas me sinto diferente; é estranho porque minha mãe recaiu do câncer e parece que não é comigo. Faço tudo que tenho que fazer, mas apesar de tudo, parece que eu estou leve. Sinto-me culpada, mas não estou sofrendo como deveria” (M30).

Percebeu alguma diferença em seu estado emocional? Se sim, como notou essa diferença?

A diferença foi notada por todos em situações que anteriormente causavam algum desconforto emocional. Eram situações rotineiras que geravam irritação (trânsito, incompetência de subalternos, estacionar em “shopping centers” aos sábados à tarde) e preocupação (credores, doenças):

“Notei, e até me senti um pouco estranho, quando vi uma série de promissórias das minhas lojas e pensei: Se der pago, se não paciência” (M44).

“Eu cuido dos meus netos e, embora goste, me irrita quando eles jogam papel no chão de casa e não recolhem quando peço; que deixem o prato sujo na sala após comerem. E essas atitudes pararam

de me irritar, simplesmente deixei pra lá. Aí pensei que esse estado não era o meu normal” (R64).

“Percebi no meu trabalho. Minhas assistentes erravam a cor das tintas que eu pedia para preparar e tudo bem. Eu explicava de novo as misturas sem me irritar. Quando esqueciam de me avisar que uma cliente havia chegado, ao invés de sentir meu sangue subir, simplesmente me desculpava com a cliente e não sentia absolutamente nada” (R29).

“Muito simples: no shopping. Sábado à tarde rodei 20 minutos até encontrar uma vaga sem me incomodar. Foi uma verdadeira via sacra, entrando e saindo em lojas com minha mulher experimentando sem comprar nada. Saímos de lá sem que eu estivesse minimamente irritado” (M30).

2. Como está sua reação frente a situações habituais?

A diminuição da irritação a situações habituais foi a diferença mais marcante em todos pacientes. Todos se sentiram muito mais tolerantes que seu habitual esperado, numa atitude até fleumática em relação aos problemas e vivências. Esse aumento de tolerância só foi notado em situações que sabidamente geravam irritabilidade.

Não houve qualquer relato de aumento de felicidade ou outro afeto positivo, assim como não houve qualquer sinal ou sintoma de agitação, grandiosidade, aumento de impulsos e sim menor reatividade a situações desagradáveis.

“Minha jornada de trabalho é grande e estressante; tenho que sincronizar recebimento com entrega de mercadoria, trabalhar com os atrasos de uma forma geral e não me irrita mais. Preocupo-me quase nada com as cobranças externas e deixei de exigir demais de mim. Acabo o dia com uma sensação de leveza ímpar. Consigo relaxar com um bom livro” (R34).

“Você quer saber se me irrita? Trabalho 14 horas, cheio de responsabilidades, já tenho 64 anos e estou conversando com você. Sabe quando isso aconteceria sem medicamento? Nunca. Tenho a impressão que os problemas não chegam até mim, os tenho, resolvo-os, mas parece que não me atingem. É uma sensação boa, que me ajuda a tomar conta dos negócios mais racionalmente e menos emocionalmente” (J64).

“Meu marido bebe diariamente há 20 anos; não imploro mais com ele, nem com o mau humor da minha filha. Faço o meu serviço como posso. Se der tempo limpo toda a casa, se não der deixo para amanhã sem me preocupar, sem me irritar com a louça suja. Parece que eu estou desligada dos problemas, continuo me divertindo quando saio, gostando de assistir um bom filme, parece que eu estou imune aos problemas” (E47).

“A única mudança que percebi foi um aumento da tolerância para situações ruins como fechadas no trânsito e aborrecimentos de uma forma geral no trabalho. Acabo o dia muito mais tranquilo e relaxado, leve mesmo. Os problemas não me atingem” (A28).

“Não me preocupo com trivialidades, não me irrita com nada, resolvo tudo como se não fosse comigo, estou muito menos reativo a situações desagradáveis. É uma leveza indescritível. Sou outro homem” (M62).

“Trabalho na distribuição de revistas com meus filhos e não fico mais preocupada se dará tempo ou não de fazer todos os pedidos, não me irrita mais e me sinto muito mais tolerante com os erros dos outros” (V55).

Embora a diminuição da irritação tenha melhorado o desempenho da maioria dos pacientes (18), três deles consideraram as desvantagens desse efeito, tendo a sensação de que por estarem mais permissivos perderam o controle de algumas situações.

“Acho o balanço negativo. De fato, não me importo com a bagunça das crianças, deixo que as crianças vão embora para arrumar minha casa, mas com isso meus netos estão mais desordeiros, a casa acaba mais suja no fim do dia e minha nora se queixa que essa permissividade refletiu em mais bagunça na casa dela” (R64).

“Você sabe que lecionar no estado não é fácil. Agora os alunos fazem bagunça, conversam, mandam bilhetes e eu não me importo. Saio de uma sala e vou para outra tranqüila. Para mim que dou aulas nos três períodos é ótimo não me desgastar. Por outro lado, acho que eles estão abusando e tenho que dar a mesma ordem três a quatro vezes; continuo não ficando irritada, mas tenho a sensação que estou

perdendo o controle da sala. Acho que eu me prefiro mais brava. Meu marido diz que meus filhos estão mais mal educados por causa da minha tranqüilidade” (M43).

“Incrivelmente menos irritada. Acho que demoraria uma semana para morrer de infarto. Nada me tira do sério. Para o momento que estou vivendo é bom, mas no trabalho tenho que conferir mais atentamente porque desde que deixei de pressionar os técnicos que trabalham comigo no laboratório, eles têm cometido mais erros de digitação. Por melhor que seja essa sensação de falta de irritação, tenho a impressão de que meus empregados só funcionam no grito” (M32).

Muito embora esses três pacientes tenham referido algum desconforto com a alteração do estado emocional, os demais relataram melhora dos relacionamentos e maior tranqüilidade ao acabar o dia.

3. Você se sente diferente de seu habitual? Descreva e exemplifique. Alguém notou alguma diferença?

Essa dimensão do efeito extraterapêutico foi relatada por 18 dos 20 pacientes e foi descrita como uma sensação de estranheza, de estar diferente de seu habitual, de não se reconhecer e de não ter vivenciado essa sensação anteriormente, inclusive nos períodos de eutímia:

“É um pouco estranho, porque é diferente de não ter doença. Parece mesmo que eu sou outra pessoa. Me pego não tendo reações a algumas situações e não só me surpreendo, como a todos que me conheciam anteriormente” (R34).

“Estou sim. Quando que eu poderia imaginar que meu marido fosse chegar bêbado e eu não perceberia porque já tinha dormido? Ele próprio chegou a me perguntar se eu estava usando drogas. Pode?” (E47).

“Acho que a diferença é grande e não só familiares perceberam como também meus colegas de trabalho. Agora me acostumei a essa mudança, mas no início tive que me habituar porque deixava as coisas de lado e não me preocupava, aí pensava que pela lógica teria que me preocupar, mas na prática não me importava” (M62).

“Estou bem diferente, me lembro de antes de ficar deprimida e eu não era assim tão despreocupada, tão leve. Desde que me conheço por gente, nunca me senti dessa forma, é algo que não reconheço como meu” (E26).

A sensação de estar diferente foi desconfortável para alguns pacientes. Três deles sentiram-se artificiais e um sentiu-se esvaziado de sentimentos. Os relatos assemelham-se a um “achatamento” da capacidade de sentir os eventos negativos rotineiros:

“Estou muito diferente, mais calma, mais tolerante. Todos em casa notaram, mas é tão estranho ao meu eu, que me parece artificial. Não gostei dessa mudança” (M43).

“Eu pareço outra pessoa. É muito artificial, pareço meio amarrada, plastificada. As coisas boas eu continuo sentindo bem, mas não sou

eu essa pessoa que não chora com novelas e não se incomoda com nada” (R64).

“É difícil explicar. Estou diferente, é como se eu estivesse sem sentimentos ruins, vazia, nada me irrita. Não me reconheço dessa forma” (M32).

Em contrapartida, dois pacientes, embora tenham se sentido mais calmos e tolerantes que seu habitual, não relataram a sensação de estranheza em relação às mudanças observadas:

“Não me sinto diferente e ninguém tampouco percebeu minha mudança. Tive uma mudança na forma de encarar situações ruins, mas nada que me parecesse diferente de mim” (A28).

“O fato de estar tolerante, sem me irritar não me fez sentir diferente. Talvez meus empregados não tenham a mesma opinião, mas não me sinto diferente” (M30).

4- Alguma outra sensação interna? Descreva e exemplifique.

A pergunta foi formulada de maneira vaga com a finalidade de permitir que os sujeitos respondessem o mais livremente possível. De forma geral, foram identificadas três sensações internas:

a. Bem-estar / “zen”: Nove pacientes sentiram uma sensação de bem estar, como se estivessem “zen” e nada pudesse tirá-los desse estado.

“Sim, é uma sensação de “estar zen” o tempo todo, como estar em outra dimensão” (M30).

“É difícil de explicar, um bem estar interno, uma sensação de paz. Parece que tudo vai se resolver” (R34).

“Bem estar é a melhor definição. Sei que apesar das grosserias do meu marido, da falta de dinheiro acabo o dia bem. Me sinto bem” (M38).

“Completamente “zen”. Parece que eu flutuo sobre os problemas” (R29).

b. Autoconfiança e segurança em tomadas de decisões: Seis pacientes definiram-se como mais seguros e autoconfiantes em tomadas cotidianas de decisões

“Descrevo o que tenho vivido como um aumento na minha autoconfiança. Mesmo quando um cliente reclama, se eu tenho razão, fico seguro em enfrentá-lo” (M44).

“Autoconfiança é a outra sensação que tenho. Quando tomo uma decisão, não me questiono e se não tomo, não me culpo” (M62).

“O curioso disso tudo é sempre tomei muitas decisões e nisso nada mudou, mas agora não me questiono um momento sequer. Tenho mais certeza no que faço” (V55).

c. Prontidão e praticidade: cinco pacientes referiram-se como mais prontos para resolverem os problemas inesperados e práticos. Têm problemas para resolver e não sofrem com eles. Resolvem-nos como que dissociados de qualquer sentimento:

“Os problemas aparecem e vou resolvendo prontamente. Minha mulher teve uma metástase e sem desespero fiz tudo que precisei, sem dramas ou grande sofrimento, parecia que a situação não era comigo” (J64).

“Houve uma ameaça de seqüestro do meu pai e comecei a ligar para as pessoas certas, polícia, acalmei minha mãe. Fui resolvendo. Foi um trote de mau gosto, mas não me desgastei” (D28).

“Embora ainda me sinta triste, tenho uma prontidão e praticidade que nunca tive. Minha mãe teve uma recaída do câncer e minha sobrinha está com leucemia e tem sido eu a fazer tudo, exames, pedir autorizações no convênio, levá-las para quimioterapia e tudo sem sofrer. Até me sinto culpada por não estar sofrendo” (M37).

5. Como está realizando suas tarefas rotineiras?

A melhora do desempenho, como conseqüência da diminuição da preocupação e irritação foi relatada por 16 pacientes. Referiram estarem mais focados, menos preocupados com prazos e com demandas simultâneas e com isso cometendo menos erros do que habitualmente cometiam.

“O melhor para mim é que edito textos muito mais facilmente. Tenho mais coisas para fazer, mas penso que se não der tempo tudo bem. E por fim o tempo dá, mas sei que se tiver que deixar algo para o dia seguinte faço sem sofrimento” (J64).

“Por incrível que pareça, meu serviço rende bem mais, as roupas estão em dia, tenho variado a comida. Também, se eu não der conta, não me importo” (E47).

“Acho difícil dizer sem parecer arrogante, mas estou mais competente. Cobro-me menos, cobro menos dos meus subalternos, me irrita menos, me preocupo menos com trivialidades e o resultado tem sido um trabalho melhor, mais rápido e com menos erros” (M62).

“Realizo minhas atividades sem pensar nas que estão por vir e as acabo sem sofrimento. No trabalho não penso na pós-graduação e na pós não penso no trabalho e assim tudo sai melhor” (M32).

“Na minha loja tenho vários problemas ao mesmo tempo e agora tenho resolvido um de cada vez, sem pensar nos outros e com isso perco menos tempo com cada um deles” (M44).

Quatro pacientes não notaram qualquer alteração na forma que realizam seu trabalho:

“Sinto-me mais tolerante, mais relaxada e leve, mas nada mudou na forma com a qual conduzo meu trabalho”. (R34).

“Como sempre realizei. Não tem diferença na minha competência, na minha alegria, no meu prazer. Apenas me sinto mais leve ao acabar o dia” (A28).

“Realizo tudo da mesma forma. Não senti alteração nesse sentido, não mudou minha energia, meus pensamentos, só me sinto meio indiferente aos problemas” (M30).

4. ESTUDO 2

4.1. Métodos

4.1.1. Amostra

A amostra do estudo 2 consistiu dos mesmos voluntários sadios descritos no Estudo 1.

4.1.2. Procedimento experimental

Os sujeitos foram submetidos aos procedimentos de indução de frustração na semana basal (antes do início do tratamento) e ao final das 4 semanas de administração de clomipramina (10 a 40 mg/dia).

Durante a realização dos procedimentos foi medida a frequência cardíaca como medida objetiva do estado de alerta (“arousal”) provocado pelo procedimento.

Antes e imediatamente após o procedimento de indução de irritabilidade, os voluntários preencheram uma escala bipolar com itens correlatos à irritabilidade e raiva, a Escala de Avaliação de Agressividade (EAA; Bond e Lader, 1986).

4.1.3. Procedimento de indução de frustração

Baseados em observações de profissionais do serviço de neuropsicologia do IPq-HCFMUSP de que aplicações do Wisconsin Card Sorting Test (WCST; Robert et al., 1980) provocavam irritabilidade e raiva em pacientes e em sujeitos sem patologia psiquiátrica, desenvolvemos um instrumento semelhante ao WCST.

Foi utilizado um baralho constituído de 64 cartas numeradas de 1 a 4, com um dos 4 naipes do baralho (copas, espada, ouro e paus) desenhado no centro da cada carta, em 4 opções de cores (vermelho, verde, azul e preto).

O teste consistiu da apresentação de uma seqüência de 4 cartas estímulo. O sujeito era instruído a ordenar as demais cartas de acordo com uma regra (cor, número ou naipe) conhecida apenas pelo experimentador. Ao participante não era dito como combinar as cartas, apenas se a combinação feita estava correta ou errada, de acordo com uma regra manipulada pelo aplicador. Informava-se aos voluntários que o objetivo do teste era acertar 10 combinações seguidas e que caso isso ocorresse ganhariam uma caixa de chocolate “bis”. Qualquer combinação proposta pelo sujeito (cor, número ou naipe) era aceita como correta, porém a 10ª combinação era considerada sempre errada e assim o sujeito nunca concluía corretamente o teste.

O teste era aplicado perto do horário do almoço, o que fazia com que a caixa de chocolate, que ficava sobre a mesa, se tornasse uma recompensa mais valorizada.

A eficiência do procedimento em induzir irritabilidade e raiva foi verificada em uma amostra constituída por 100 sujeitos (Anexo 2).

4.4. Instrumentos e medidas

4.4.1. Escala de Avaliação de Agressividade

A Escala de Avaliação de Agressividade (EAA; Bond e Lader, 1986) consta de 13 escalas analógicas visuais com adjetivos opostos, dispostos em uma linha de 100 mm que representam estados psíquicos relacionados a irritabilidade, hostilidade, raiva e agressividade (Anexo 1).

O sujeito é instruído a colocar um traço perpendicular perto do sentimento que melhor representa seu estado emocional no momento. A escala foi preenchida imediatamente antes e após a realização do procedimento.

4.4.2. Frequência cardíaca

A frequência cardíaca foi medida pelo investigador através da palpação da artéria radial no membro superior esquerdo dos voluntários imediatamente antes e imediatamente após a realização do procedimento. A contagem foi feita durante um minuto.

4.5. Análise estatística

Para todas as variáveis foram calculadas a média, o desvio-padrão, a mediana, o valor mínimo e máximo de acordo com a obtenção de efeito extraterapêutico (com critério de resposta e sem critério de resposta) e visitas (Visita Basal e Visita Final).

Os dados foram analisados segundo modelo de análise de variância (ANOVA) com medidas repetidas e um fator fixo (critério de resposta). As variáveis significativas foram submetidas a teste de comparações múltiplas pelo método LSD (Least Significant Difference).

Para a aplicação do modelo usou-se o teste de Levene para verificar se os valores das variáveis respostas seguiam uma distribuição com variância constante, em cada nível do fator considerado (critério de resposta e visita).

Em toda análise estatística foi adotado o nível de significância de 5%.

4.6. Resultados

4.6.1. Freqüência cardíaca

A análise de variância considerando a porcentagem de variação das médias da freqüência cardíaca pré e pós-teste não mostrou diferenças significativas em relação à visita ($p=0,28$) e ao critério de resposta ($p=0,59$).

Na tabela 4 encontram-se as médias da freqüência cardíaca antes e após o teste, segundo o critério de resposta.

Tabela 4. Médias da frequência cardíaca de acordo com visita e critério de resposta, antes e após o procedimento de indução de frustração

Efeito extraterapêutico	Visita			
	Basal		Final	
	Pré	Pós	Pré	Pós
Critério de resposta	73,7±9,8	81,2±11	74,1±6,7	83,3±8,2
Sem Critério	70,4±8,7	79,5±8,6	78,8±8,8	86,6±7,9

4.6.2. Avaliações subjetivas (Escala de Avaliação de Agressividade)

Na tabela 5 encontram-se as médias dos 13 itens da EAA antes e após o teste, segundo o critério de resposta.

Tabela 5. Médias dos escores da Escala Analógica Visual de Agressividade, de acordo com visita e critério de resposta, antes e após o procedimento de indução de frustração

Item	Resposta	Basal		Final	
		Pré	Pós	Pré	Pós
1- Raiva - Tranquilo	CR	80,1±14,8	74,3±16,3	83,3±9,3	73,5±19,6
	SC	80,8±12,3	76,6±18,0	76,5±14,5	66,9±19,8
2- Amável - Provocador	CR	19,5±14,5	30,5±24,2	18,6±13,6	28,2±19,4
	SC	22,0±17,2	25,2±19,2	26,2±18,7	34,4±19,7
3- Furioso - Calmo	CR	84,3±11,7	76,1±15,4	86,0±9,4	78,8±17,0
	SC	80,3±16,8	72,6±19,7	75,5±15,1	63,3±20,3
4- Sociável - Retraído	CR	22,2±24,3	27,8±24,4	23,6±19,0	26,6±18,8
	SC	24,2±20,0	25,5±19,4	28,7±19,3	36,4±20,6
5-Agressivo - Cabeça fria	CR	84,8±11,3	78,3±12,8	77,9±15,0	73,7±16,6
	SC	80,4±11,4	72,7±19,7	73,6±16,6	65,2±19,4
6- Pronto para briga - Contido	CR	85,5±12,6	82,1±11,9	79,9±15,0	74,0±17,4
	SC	78,3±20,1	78,0±19,7	75,7±15,3	67,9±16,1

Item	Resposta	Basal		Final	
		Pré	Pós	Pré	Pós
7-Rancoroso - Tolerante	CR	85,8±11,2	81,4±12,1	72,9±24,1	77,8±14,2
	SC	77,6±17,7	74,1±19,3	75,3±15,6	70,8±15,3
8- Paciente – Impaciente	CR	15,5±12,9	27,5±26,8	22,3±18,6	25,8±25,3
	SC	23,0±23,1	29,1±24,6	29,1±20,0	40,3±23,9
9- Amigável - Hostil	CR	13,9±10,1	23,8±21,0	21,1±15,0	23,5±18,5
	SC	22,5±20,6	26,4±20,0	21,4±18,0	30,0±10,2
10-Má vontade - Boa vontade	CR	88,7±8,9	86,8±9,8	82,3±12,3	82,5±12,1
	SC	83,9±17,5	80,1±18,3	73,9±15,9	71,2±19,2
11-Chateado - Indiferente	CR	77,8±22,8	68,2±28,4	71,3±18,5	68,0±22,6
	SC	71,0±20,4	64,5±21,8	71,4±16,3	62,7±22,0
12-Satisfeito - Aborrecido	CR	20,1±20,0	26,4±21,4	21,8±17,5	32,6±27,5
	SC	22,7±16,9	30,8±24,6	31,0±20,2	37,0±23,5
13-Rebelde - Aceitador	CR	84,7±11,9	82,5±13,4	78,7±15,5	72,6±17,3
	SC	73,5±18,9	75,7±19,3	73,9±14,2	66,0±20,3

Obs.: CR= Critério de resposta; SC= Sem Critério; A medida foi feita a partir da extremidade esquerda de cada item (zero) para a direita (100 mm).

Na análise estatística foram observadas diferenças significativas nos itens: furioso–calmo; agressivo–cabeça fria; pronto para a briga–contido; rancoroso–tolerante; má vontade–boa vontade) e rebelde–aceitador da escala de avaliação de agressividade.

No item furioso– calmo os sujeitos com critério de resposta avaliaram-se significativamente mais calmos que os sujeitos sem critério de resposta no pós-teste, na visita basal ($p=0,02$; figura 1).

Figura 1. Item Furioso – Calmo: médias no pós-teste da visita basal

Obs. Sujeitos com critério avaliaram-se significativamente ($p=0,02$) mais calmos que os sem critério no pós-teste da visita basal.

No item agressivo–cabeça fria, na visita basal os voluntários com critério de resposta apresentaram escores médios mais altos que os sujeitos sem critério no pré- ($p=0,04$) e pós-teste ($p=0,009$; figura 2).

No item pronto para briga–contido os sujeitos com critério de resposta consideraram-se mais contidos no pós-teste da visita basal ($p=0,02$; figura 3).

Figura 2. Item Agressivo – Cabeça fria: médias no pré- e pós-teste da visita basal

Obs. Sujeitos com critério avaliaram-se com cabeça mais fria a que os sem critério antes ($p=0,040$) e ($p=0,009$) após o procedimento a indução de frustração.

Figura 3. Item Pronto para briga – Contido: médias no pós-teste da visita basal

Obs. Sujeitos com critério avaliaram-se como significativamente ($p=0,02$) mais contidos que os sem critério após o procedimento de indução de frustração.

No item Rancoroso–Tolerante os sujeitos com critério de resposta apresentaram escores significativamente mais altos na visita basal, antes da

aplicação do teste de indução de frustração que os sujeitos sem critério ($p=0,04$; figura 4).

Figura 4. Item Rancoroso – Tolerante: médias no pré-teste da visita basal

Obs. Sujeitos com critério avaliaram-se como significativamente ($p=0,03$) mais tolerantes que os sem critério após o procedimento de indução de frustração.

No item má vontade–boa vontade os sujeitos com critério de resposta apresentaram escores significativamente mais altos, no pós-teste da visita final ($p=0,01$; figura 5).

No item rebelde–aceitador os sujeitos com critério de resposta avaliaram-se como significativamente mais aceitadores no pós-teste da visita final ($p=0,03$; figura 6).

Figura 5. Item Má vontade – Boa vontade: médias no pré-teste da visita basal

Obs.: Os sujeitos com critério avaliaram-se com significativamente ($p=0,01$) mais boa vontade que os sem critério após o procedimento de indução de frustração.

Figura 6. Item Rebelde – Aceitador: médias no pós-teste da visita final

Obs.: Os sujeitos com critério avaliaram-se como significativamente ($p=0,03$) mais aceitadores que os sem critério após o procedimento de indução de frustração.

5. DISCUSSÃO

5.1. Aspectos metodológicos

5.1.1. Amostra

No presente estudo, a amostra de voluntários normais mostrou-se homogênea em relação ao gênero (com predomínio do sexo feminino), estado civil e média de idade. Sogaard et al. (2004) conduziu um estudo no Instituto de Saúde Pública da Noruega no qual enviou questionários sobre saúde para toda população de Oslo. As pessoas que responderam à solicitação de voluntários (40.888 indivíduos) corresponderam a este perfil (em sua maioria mulheres, casadas, acima dos trinta anos e de nível médio de escolaridade).

Na amostra de pacientes também houve predomínio de mulheres, casadas e com idade acima dos 30 anos. Embora a inclusão de pacientes na amostra não tenha sido aleatória, uma vez que os pacientes foram escolhidos por preencherem determinados critérios, o predomínio do sexo feminino poderia ser justificado pela maior incidência de patologias do humor e ansiedade nesse gênero (Kessler, et al., 1994).

5.1.2. Entrevista focal

Para o estudo dos aspectos fenomenológicos foi utilizada a metodologia qualitativa. A entrevista, a maneira mais utilizada para coletar dados de pesquisas qualitativas, pode ser focal, onde há perguntas sobre o

evento a ser pesquisado, ou espontânea, na qual se faz uma pergunta geral e o entrevistado fala, emite opiniões e interpreta os eventos.

A maior dificuldade da entrevista focal é fazer as perguntas de maneira indireta, inseridas numa conversa coloquial, na tentativa de não induzir as respostas. Uma forma de minimizar esse viés, segundo recomendação de Bogdan e Biklen (1994), é a realização das entrevistas por dois pesquisadores, em momentos diferentes, na mesma população. O registro dos dados coletados pode ser feito por anotações ou por gravação no momento da entrevista para posterior análise.

Bogdan e Biklen (1994) e Yin (2002) consideram o uso de gravadores na obtenção dos dados como mais rápido e acurado, porém ressaltam que a gravação diminui a espontaneidade dos relatos. Os autores recomendam que, mesmo quando se opta pelo uso de gravação, há a necessidade de anotações em papel para obrigar o entrevistador a se manter atento aos pontos centrais da entrevista.

Johnson (1997) recomenda que as transcrições sejam feitas com as palavras e expressões dos sujeitos entrevistados, com o intuito de preservar a confiabilidade dos dados.

Em uma etapa preliminar do presente estudo, foi utilizada a entrevista espontânea para identificar com mais precisão os itens componentes do efeito extraterapêutico (Gentil et al., 2007). Já para caracterizar fenomenologicamente tal efeito optamos pelo uso de entrevista estruturada ou entrevista focal, com dois pesquisadores entrevistando os sujeitos separadamente.

A redação dos resultados da pesquisa qualitativa seguiu os padrões recomendados para os meios acadêmicos (Morse, 2003), i.e., as afirmações são ilustradas com relatos dos entrevistados.

5.1.3. Procedimento de indução de frustração

Modelos experimentais para indução de emoções têm sido usados para vários propósitos, tais como aumento do conhecimento de uma específica emoção, sua expressão e sua interação com os vários aspectos do comportamento humano.

Tem-se estabelecido que de acordo com a frequência e/ou a intensidade com que as emoções se manifestam elas podem ser disfuncionais e associadas com condições patológicas. Esses estados induzidos também são úteis na formulação de hipóteses concernentes a fisiopatologia dos transtornos psiquiátricos e na investigação de drogas potencialmente úteis para tratá-los.

O desenvolvimento de métodos confiáveis para induzir estados emocionais transitórios como tristeza ou felicidade, ansiedade, raiva e medo, adquiriram particular importância com o progresso de técnicas de neuroimagem que permitiram o estudo das regiões cerebrais envolvidas nesses estados (Panksepp, 2003).

Os procedimentos mais utilizados incluem as narrativas de *scripts* baseados em informações autobiográficas (Mayberg et al., 1999); a indução de específicas emoções através da exibição de filmes com conteúdo emocional (Beauregard et al., 1998), ou de fotografias padronizadas (Smith

et al., 2005); tarefas matemáticas complexas (Naliboff et al., 1991); simulação de falar em público (Guimarães et al., 1989) e estados emocionais induzidos farmacologicamente (Flory et al., 2004).

Embora esses tipos de procedimentos de indução de humor mostrem-se capazes de desencadear as emoções pretendidas, a eficiência e a especificidade da reação variam de acordo com o procedimento utilizado (Martin, 1990; Westermann et al., 1996).

Tentativas de induzir irritabilidade e seus correlatos (hostilidade, raiva e agressividade) incluem tarefas competitivas (Bond e Lader, 1986), rememoração de eventos autobiográficos (Parrott e Sabini, 1990), procedimentos com labirintos sem saída (Cemalcilar et al., 2003), e manipulações de sucesso-fracasso (Weiner, 1986).

Os procedimentos de indução de frustração, onde os indivíduos são impedidos de receber uma recompensa merecida ou prometida, parecem oferecer algumas vantagens sobre os outros métodos (Nummenmaa e Niemi, 2004): a facilidade em criar situações experimentais que é maior do que em outras estratégias, tais como as tarefas competitivas que necessitam de equipamentos sofisticados; o treinamento de pessoas para simularem interagir com os voluntários; e a seleção e gravação de material autobiográfico. Por outro lado, a efetividade de manipulações de sucesso-fracasso em induzir frustração depende do voluntário perceber que ele próprio não é o responsável pelo fracasso, para impedir que outros sentimentos como culpa ou vergonha sejam evocados (Roseman, 1991).

O teste elaborado no presente estudo mostrou-se efetivo em desencadear irritabilidade e raiva, além de ter sido de fácil execução e rápida aplicação.

5.2. Aspectos fenomenológicos do efeito extraterapêutico

Embora o efeito extraterapêutico seja uma mudança global na forma de reagir às situações, pudemos estabelecer quatro áreas modificadas pela ação dos antidepressivos, discutidas a seguir.

5.2.1. Área 1: Tolerância

Todos os voluntários saudáveis e todos os pacientes com efeito extraterapêutico descreveram-se como mais tolerantes a eventos geralmente desencadeadores de irritação, aborrecimento e preocupação.

Quatro sujeitos do grupo de voluntários só notaram a diferença quando alertados por pessoas próximas. Isso também ocorreu no estudo de Tse e Bond (2002a), quando a alteração no estado emocional de voluntários em uso de citalopram por duas semanas, também foi notada inicialmente por outros sujeitos que participavam da pesquisa. Eles foram descritos como mais cooperativos pelos seus pares durante um teste competitivo.

Sabe-se que estados emocionais como irritabilidade e raiva, podem intensificar os impulsos e mover uma pessoa à ação, diminuindo a reflexão durante o processo de tomadas de decisões (Krakowski, 2003). Os sujeitos com critério de resposta relataram diminuição na irritabilidade e aumento na

tolerância, o que resultou em um distanciamento emocional nas situações geradoras de estresse.

A redução da preocupação não tornou os voluntários e pacientes displicentes com seus afazeres e responsabilidades, mas apenas diminuiu a carga emocional negativa frente aos problemas cotidianos, o que é consistente com a sugestão de que antidepressivos atuam como agentes “antipreocupação”. No estudo de Andrews et al. (1998), 91% dos 53 pacientes que apresentaram uma melhora além da remissão da sintomatologia relataram aumento da tolerância a estressores diários. Para esses autores, os antidepressivos teriam a capacidade de promover em alguns sujeitos um estado que chamou de “care-less” (menos preocupados), porém sem os tornar “careless” (displicentes).

Os relatos dos sujeitos são consistentes com a suposição de que os antidepressivos diminuem a resposta afetiva negativa a eventos negativos e aumentam a tolerância a problemas, sem alterar afetos positivos (Furlan et al., 2004). Para Furlan et al. (2004) os antidepressivos promoveriam uma proteção contra depressão em situações cronicamente estressantes.

Pode-se supor que no presente estudo também tenha ocorrido o tipo de viés positivo observado por Harmer et al. (2003). Em seu estudo, Harmer et al. (2003) houve uma facilitação no processamento emocional de valência positiva em indivíduos sem patologia psiquiátrica após dose única de reboxetina. Os sujeitos reconheceram e lembraram mais facilmente expressões faciais “felizes”, além de reconhecerem como felizes expressões faciais “neutras”.

A diminuição de irritabilidade nos sujeitos com efeito extraterapêutico que avaliamos pode ter sido em decorrência da interpretação de estímulos aversivos como neutros. Esse achado é particularmente importante uma vez que vieses negativos de processamento de informações têm um papel fundamental na manutenção de estados depressivos (Beck et al., 1987).

5.2.2. Área 2: Bem estar

Pacientes e sujeitos saudáveis com efeito extraterapêutico relataram uma sensação de bem estar que alguns sujeitos denominaram de estado “zen”.

Miquelon e Vallerand (2006) identificaram dois sub-componentes de bem-estar: auto-realização e felicidade. A felicidade estaria relacionada à energia, entusiasmo e alerta, enquanto a auto-realização à busca pela realização de valores humanos potenciais, como aceitar mais facilmente suas próprias fraquezas, e ser mais hábil para manejar os conflitos diários. Na presente amostra, embora não tenhamos diretamente avaliados os componentes do bem estar, a sensação referida pelos sujeitos não esteve relacionada a aumento da energia, entusiasmo, alerta e motivação. Os sujeitos relataram maior facilidade em resolver conflitos e maior tolerância com os erros das pessoas com as quais se relacionavam. Esses resultados nos permitem supor que a alteração em bem-estar ocorreu no componente auto-aceitação e não no componente felicidade. Não houve, também, aumento no fluxo do pensamento, nem aumento na busca por atividades prazerosas. Não foi observado qualquer efeito euforizante.

Os estudos citados anteriormente (Andrews et al., 1998; Knutson et al., 1998; Furlan et al., 2001) não relataram sensação de bem estar em seus resultados, apenas diminuição da preocupação e aumento da tolerância a eventos negativos. É possível que o emprego da análise de discurso, que permite ao entrevistado discorrer sobre seus sentimentos e sensações livremente, possibilite a identificação de uma gama mais ampla de sua reação emocional.

5.2.3. Área 3: Estar diferente de seu habitual

Trinta e três sujeitos da amostra total (97%), 14 voluntários saudáveis e 19 pacientes, consideraram estranha a sua forma de reagir a situações conhecidas. Relataram a sensação de não se reconhecerem: a indiferença aos problemas, a maior segurança e prontidão em resolver os conflitos diários gerou-lhes uma sensação de estranheza e de não se reconhecerem em suas atitudes e emoções. Essas alterações são semelhantes aos relatos dos pacientes que receberam fluoxetina, descritos por Kramer (1993), e suficientemente intensas para serem notadas por pessoas próximas.

Alguns dos voluntários com critério de resposta manifestaram o desejo de continuar tomando o antidepressivo. Em contrapartida, dois voluntários e três pacientes experimentaram a sensação de “não sou eu” como desconfortável e, embora agindo normalmente, sentiram-se “esvaziados” de sentimentos. A atitude fleumática frente a estressores foi vivenciada como perda do controle das situações.

De fato a apatia é descrita como um dos efeitos adversos de antidepressivos (Settle, 1998; Oleshansky e Labbate, 1996). Entretanto, pacientes com apatia como efeito colateral dos ISRS, referem um achatamento global da expressão afetiva, o que inclui os afetos negativos e também os positivos, além da incapacidade de chorar (Settle, 1998). Os voluntários do presente estudo, apresentaram diminuição do afeto negativo, sem alteração dos índices de afeto positivo.

5.2.4. Área 4: Eficiência

Vinte e três sujeitos do presente estudo (68%) relataram melhora do desempenho. Pacientes e voluntários descreveram maior facilidade em priorizar tarefas e passaram a focar mais nas reais necessidades evitando distrações e concluindo, assim, o que tinham se proposto de forma mais rápida e eficiente (passaram a cometer menos erros).

A questão da ação dos efeitos de antidepressivos sobre a cognição e desempenho é controversa. Os resultados de estudos conduzidos para avaliar esses efeitos não são consistentes.

Ramaekers et al. (1995), por exemplo, observaram declínio na atenção sustentada e piora cognitiva em voluntários normais após uso de fluoxetina (20mg/dia). Furlan et al. (2001) também encontraram prejuízo cognitivo em sua amostra de voluntários normais geriátricos após 3 semanas de administração de 20 mg de paroxetina.

Em pacientes deprimidos, após uso crônico de antidepressivos (imipramina, clomipramina, fluoxetina e sertralina), foi observado prejuízo

psicomotor e cognitivo de baixa intensidade e de relevância clínica questionável (Gorenstein et al., 2006).

Por outro lado, Nebes et al. (1999) encontraram melhora na função cognitiva de 29 pacientes deprimidos após seis semanas de tratamento com paroxetina e concluíram que a melhora é secundária à remissão da depressão. Resultados semelhantes foram obtidos com paroxetina e fluoxetina em um estudo com 106 pacientes geriátricos deprimidos (Schone et al., 1993).

O presente relato de melhora de desempenho é consistente com Tse e Bond (2002b), que observaram aumento de atenção na tarefa e diminuição do número de erros nos voluntários que receberam reboxetina. Harmer et al. (2002), que administraram citalopram (10 mg IV ou placebo) a 24 mulheres sem patologia psiquiátrica, também notaram melhora da cognição.

Os relatos sugestivos de aumento na eficiência no presente estudo não poderiam ser interpretados como melhora devida à remissão da sintomatologia pré-existente, como sugerido por Nebes et al. (1999). O melhor desempenho foi relatado pela maioria dos voluntários normais (67%), demonstrando que ele é independente da presença de patologia prévia. Uma limitação no presente estudo é que os sujeitos não foram testados objetivamente.

5.3. Resultados do procedimento de indução de frustração

Dos estudos que verificaram experimentalmente a redução da irritabilidade após o uso de antidepressivos (Gorenstein et al., 1998; Furlan et al., 2004), nenhum utilizou um procedimento de indução de frustração.

Após o teste os voluntários avaliaram-se como menos calmos, menos cabeça-fria e menos indiferentes. A reação de irritabilidade dos voluntários toda vez que lhes era dito que haviam errado era evidente através de gestos, expressões faciais, e forma de colocar com força as cartas sobre a mesa.

Em vista das evidências de que os antidepressivos diminuem a irritabilidade e crises de raiva em diversas populações clínicas (Fava et al., 1993; Sundblad et al., 1992; Gorenstein et al., 1998; Knutson et al., 1998), esperávamos que houvesse diminuição nos escores de irritabilidade após uso de clomipramina. Entretanto, isso não foi demonstrado no teste, já que, em relação ao basal, não houve alteração em nenhum dos escores dos 13 itens da EAA após quatro semanas de administração de antidepressivos.

O achado mais surpreendente foi a diferença observada na visita basal entre os voluntários com critério de resposta e os sem critério. Seria plausível supor que os mais propensos ao efeito extraterapêutico seriam aqueles com sintomas subclínicos de irritabilidade e que tais sintomas estariam sendo tratados pelos antidepressivos. Entretanto, os sujeitos com efeito extraterapêutico avaliaram-se como significativamente mais calmos, com a cabeça mais fria, mais contidos, mais tolerantes, mais aceitadores e com mais boa vontade que os sujeitos sem o referido efeito.

É possível que as características observadas nesses voluntários sejam preditoras do efeito extraterapêutico, o que precisará ser confirmado em um número maior de voluntários.

5.4. Considerações gerais sobre o efeito extraterapêutico

A ocorrência de melhora da resposta emocional associada ao uso de antidepressivo ocorreu independentemente da remissão de sintomas.

O efeito extraterapêutico manifestou-se como um aumento na capacidade de tolerar adversidades, diminuição da irritabilidade em situações outrora estressoras, diminuição da preocupação de uma forma geral, aumento do foco da atenção nas tarefas executadas, associados a uma sensação de bem estar.

A alteração proporcionou aos sujeitos experimentar uma forma diferente da habitual de lidar com situações estressoras, sem sofrimento ou preocupação. Embora o critério de resposta do efeito extraterapêutico tenha sido atribuído considerando quatro áreas, acredita-se que essa divisão seja apenas operacional uma vez que os efeitos não são independentes um do outro.

A sensação de bem-estar e outros relatos poderiam levar ao questionamento de se o efeito extraterapêutico não seria a manifestação de um estado hipomaniaco induzido pelo antidepressivo. É consenso que antidepressivos podem desencadear quadros hipomaniacos em pacientes deprimidos com transtorno bipolar do humor (Sachs et al., 2000) e em

pacientes deprimidos com temperamento hipertímico (Transtorno Bipolar Tipo II, Akiskal, 2000).

Prevendo a possibilidade de indução de estados hipomaníacos foram tomados cuidados adicionais na seleção dos voluntários, com a finalidade de minimizar a vulnerabilidade a tais estados. Foram excluídos os sujeitos que, além de não apresentarem qualquer transtorno psiquiátrico ao longo da vida, tivessem história familiar de transtornos do humor e sujeitos com temperamento hipertímico (Akiskal, 2000). Da mesma forma, na amostra de pacientes foram excluídos os hipertímicos e com história familiar de transtorno bipolar.

A observação cuidadosa dos relatos dos sujeitos aos quais foi atribuída a presença do efeito extraterapêutico não parece condizer com o estado hipomaníaco. Nenhum dos 54 sujeitos sob tratamento apresentou sintomas típicos desse estado, isto é, aumento na capacidade de sentir prazer, aumento da energia, aumento do engajamento em atividades prazerosas, nem tampouco aceleração do raciocínio e desinibição social.

Ficou bem estabelecido no presente estudo que o efeito extraterapêutico pode ser observado em voluntários sem patologia psiquiátrica e que, portanto, não se trata apenas de remissão de sintomatologia subjacente conforme sugerido por Gelfin et al. (1998), Hellerstein et al. (2000) e Barr et al. (1997).

Isto também pode ser ilustrado com o relato de efeito extraterapêutico em um paciente que não havia remitido dos sintomas depressivos. A independência dos fenômenos é consistente com os achados de Santor

(1997) de diminuição nos escores de raiva e hostilidade, em sujeitos tratados com desipramina e ISRS, não correlacionada com diminuição da gravidade da depressão.

É interessante notar a semelhança dos conteúdos dos relatos dos pacientes e voluntários sadios. As diferenças sócio-econômicas entre as amostras (os voluntários em sua maioria não tinham emprego formal e 85% tinham segundo grau completo de escolaridade, enquanto os pacientes completaram o terceiro grau e todos com empregos formais) parecem ter sido responsáveis pelo uso de um vocabulário mais pobre e incorreto no relato dos voluntários. Entretanto, o conteúdo, a maneira de descrever as emoções, sentimentos e a perplexidade diante das mudanças foram praticamente iguais em ambas as amostras. Isso, mais uma vez, corrobora que o efeito extraterapêutico independe da patologia e não significa remissão de sintomas.

O efeito extraterapêutico, no entanto, não ocorreu em todos os sujeitos submetidos a tratamento com antidepressivos. O fato de apenas uma parcela o exibir é consistente com estudos prévios que estimam que essa alteração emocional desencadeada por antidepressivos ocorra em aproximadamente 30% dos sujeitos (Knutson et al., 1998). No presente estudo estimamos em 26% a ocorrência do efeito extraterapêutico em voluntários sadios.

O desenho do estudo não nos permite explicar que aspectos estão envolvidos nesta resposta diferencial e tampouco determinar a parcela de pacientes tratados com antidepressivos que preenche os critérios de

resposta. Estudos futuros, aplicando a metodologia empregada em amostras maiores poderão avaliar melhor esses aspectos.

Knutson et al. (1998) supõem que a seletividade de resposta se assemelharia a um efeito idiossincrático. Ela poderia advir de diferenças metabólicas periféricas (metabolização hepática), diferenças neuroquímicas centrais (sensibilidade de receptor pós-sináptico), diferenças de personalidade pré-existentes ou a combinação de todos esses fatores.

No estudo de Knutson et al. (1998) a magnitude das mudanças psicológicas relacionadas ao efeito extraterapêutico esteve positivamente correlacionada aos níveis plasmáticos de paroxetina. No presente estudo os níveis plasmáticos de clomipramina, que foram determinados em um dos módulos do ensaio clínico, não foram diferentes nos voluntários sadios que apresentaram ou não o efeito extraterapêutico. Também não foi observada qualquer diferença nas características de personalidade entre os voluntários com critério de resposta e os sem critério.

Outros aspectos precisam ser explorados para investigar os fatores que diferenciam a população mais predisposta a exibir o efeito extraterapêutico. Fatores associados à capacidade de se adaptar às adversidades (resiliência), exploração dos componentes do bem estar, com foco na auto-realização, estilos de vida e outras características de temperamento, são alguns dos aspectos que merecem ser investigados. Um dos subprojetos em andamento associados no Projeto Temático pretende verificar se há algum marcador genético preditivo do efeito extraterapêutico.

5.5. Considerações éticas

As evidências de que o efeito extraterapêutico existe e pode ser observado em sujeitos normais acabam se refletindo em questões éticas da administração de psicofármacos a sujeitos sem psicopatologia claramente definida pelos critérios de classificação vigentes.

Numa revisão sobre os prós e contras do uso dos antidepressivos como “mood brighteners”, Scheurich (2006) afirma que sempre haverá críticos e entusiastas em relação ao tema e que há idéias preconcebidas de que o sofrimento leva ao crescimento, de que “estados depressivos” (não depressão) são importantes para, por exemplo, gerarem obras literárias mais profundas. Nessa visão, os antidepressivos tornariam as pessoas menos interessadas em autoconhecimento e o uso “cosmético” da drogas seria um reflexo de uma sociedade de consumo rápido, que evita a dor e busca incessantemente o prazer.

No mesmo artigo, Scheurich cita que os defensores do uso de antidepressivos para estados menores não deixam de considerar que a psicoterapia é uma alternativa útil e interessante, mas que compete ao paciente escolher o tratamento que melhor se adequa a sua vida. Cita também, que estados emocionais menores não são diferentes de uma série de outros estados clínicos menores como cefaléia. Scheurich (2006) finaliza o artigo afirmando que a decisão de prescrever ou não em situações ambíguas deve refletir não apenas o julgamento moral do médico, mas também o respeito pelos desejos do paciente e da cultura onde ele está inserido.

Independentemente das discussões éticas em relação ao uso de antidepressivos como “mood brighteners”, pesquisas recentes vinculam positivamente o bem estar, sobretudo o componente “auto-realização”, a melhores índices de saúde física e sugerem que esse componente constitui uma importante força psicológica interna para lidar com situações estressoras (Miquelon e Vallerant, 2006).

Os resultados do presente estudo sugerem que há uma parcela da população (saudável ou não) que se sente mais confortável e mais adaptável ao meio aversivo quando sob influência de antidepressivos.

6. CONCLUSÕES

- O efeito extraterapêutico foi observado em uma parcela (26%) dos voluntários saudáveis que receberam doses baixas de clomipramina durante quatro semanas.
- O efeito manifestou-se como diminuição de afetos negativos, com repercussões positivas no cotidiano dos voluntários e pacientes tratados com antidepressivos.
- Os voluntários saudáveis e os pacientes mostraram maior tolerância e sensação de bem estar, seguidas pela sensação de estar diferente do habitual e aumento da eficiência.
- Os efeitos observados não caracterizaram um estado hipomaniaco. Não houve aumento dos afetos positivos, nem tampouco aumento na capacidade de sentir prazer, aumento da energia e outros.
- O conteúdo dos relatos dos pacientes e voluntários foi praticamente igual, o que indica que o efeito extraterapêutico é independente da presença de patologia e não está relacionado à remissão de sintomas.
- Os voluntários com efeito extraterapêutico foram os que se avaliaram como mais calmos e mais tolerantes antes do teste de indução de irritabilidade, sugerindo que essas características podem ser preditoras do efeito extraterapêutico.

7. ANEXOS

7.1. Anexo 1: Escala Analógica Visual de Agressividade

1. Por favor, avalie como você se sente em relação às sensações abaixo.
2. Considere a linha como representando a dimensão completa e os extremos como o máximo de cada sensação.
3. Avalie como você se sente NO MOMENTO.
4. Marque claramente com um traço perpendicular.

COM RAIVA	_____	TRANQUILO
AMÁVEL	_____	PROVOCADOR
FURIOSO	_____	CALMO
SOCIÁVEL	_____	RETRAÍDO
AGRESSIVO	_____	CABEÇA FRIA
PRONTO PARA BRIGA	_____	CONTIDO
RANCOROSO	_____	TOLERANTE
PACIENTE	_____	IMPACIENTE
AMIGÁVEL	_____	HOSTIL
COM MÁ VONTADE	_____	COM BOA VONTADE
CHATEADO	_____	INDIFERENTE
SATISFEITO	_____	ABORRECIDO
REBELDE	_____	ACEITADOR

7.2. Anexo 2: Artigo submetido à publicação

Title: Validity of a Frustration-Induction Procedure

Título: Validade de um Procedimento para Indução de Frustração

Elaine Henna¹, Monica L. Zilberman², Valentim Gentil³, Clarice Gorenstein⁴

¹ Post-Graduate Student Psychiatrist

² Post-Doctoral Research Psychiatrist

³ Professor of Psychiatry

^{4,5} Associate Professor of Pharmacology

¹⁻⁴ LIM-23, Laboratory of Psychopharmacology, Institute and Department of Psychiatry, University of São Paulo Medical School

⁵ Department of Pharmacology, Institute of Biomedical Sciences, University of São Paulo, São Paulo, Brazil.

Study carried out at the Institute of Psychiatry, Hospital das Clinicas, University of São Paulo Medical School.

Corresponding author: Clarice Gorenstein, LIM-23, Rua Dr Ovidio Pires de

Campos, 785, CEP 05403-010; São Paulo, Brazil; tel./fax: 55 11 3069-6958; email:

cgorenst@usp.br

Funding: FAPESP (Proc. No. 01/00189-9)

Potential conflicts of interest: none

Acknowledgment: Authors thank Daniel Fuentes for helpful suggestions.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To develop a reliable and easy to administer frustration-induction procedure (FIP) for experimental research.

METHOD: One hundred volunteers (77 women, mean age $\pm$ SD 34.2 $\pm$ 8 years) physically and psychiatrically healthy submitted to the Wisconsin Card Sorting Test were prevented from reaching reward level scores. Subjective aggressiveness feelings related to frustration were self-rated in a 13-item visual analogue scale before and after the procedure. **RESULTS:** Significant increases in aggressiveness-related feelings were detected in 12 of the 13 items. This was consistent with the observed overt behavior of the subjects during the task.

CONCLUSIONS: The FIP is a simple, easy to administer frustration-induction procedure that can be used in experimental studies in normal subjects.

Descriptors: irritability – frustration - emotional states induction — normal subjects

Introduction

Experimental models of induced emotions have long been used to study their behavioral and physiological correlates and the effects of treatments. The development of reliable methods to elicit emotional states such as sadness, happiness, anxiety, anger, disgust, and fear became particularly important following the development of functional neuroimaging.

The procedures most frequently employed for the elicitation of emotions include the recall of prior experiences through narrative autobiographical scripts;¹ the exhibition of emotionally laden films, the exposure to standardized human faces² or pictures;³ the administration of demanding mathematical tasks,⁴ simulated public speaking tasks,⁵ and pharmacological challenge procedures. Their efficiency, validity and specificity to induce a target emotion vary according to the procedure used.⁶

The aim of the present study is to test a simple and easy to administer frustration-induction procedure (FIP) for studies in normal subjects.

Methods

Subjects

One hundred volunteers (77 women, mean age $\pm$ SD 34.2 $\pm$ 8 years) entering a psychopharmacological study¹² (N=70; 58 women, 33.2 $\pm$ 1.2 years) or recruited among users of a fitness centre (N= 30; 23 women, 36.8 $\pm$ 11.3 years) were selected to take part in this task. They were considered physically and psychiatrically healthy according to a psychiatric screening questionnaire (SRQ)¹³ followed by a structured psychiatric interview (SCID)¹⁴ and by physical and laboratory examinations. All

subjects signed informed consent forms, and the study was approved by the Ethics Committee of the Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Frustration-Inducing Procedure (FIP) Development

A sequence of 4 cards from a deck of 64 numbered from 1 to 4, in 4 suites (spades, clubs, diamonds, and hearts) and with 4 colors (red, green, blue, and black) was presented to be sorted by the subjects according to a rule (color, number or suit). They were told they would win a box of chocolate, kept in front of the subjects, upon correctly sorting 10 consecutive combinations. During the test, any combination proposed by the subject was accepted as correct, except the 10th which was always considered wrong, thus precluding success.

The FIP, based on Wisconsin Card Sorting Test (WCST),¹⁵ was tested in a pilot study on 10 subjects and seemed to reliably induce irritability. At the end of testing, participants reported subjective feelings of mild anger, frustration, impatience, annoyance, and irritability.

Instruments

The Aggression Rating Scale (ARS)⁷ consisting of 13 bipolar visual analogue scales measuring feelings related with irritability, anger, and aggressiveness, was applied before and after the procedure.

Statistical Analysis

Subjects were tested for homogeneity regarding sex (Chi Square) and age and performance variability (ANOVA). Paired-sample t-tests were performed to compare means before and after FIP application. A significance level of 5% was adopted.

Results

There was no effect of sex, age, and site of recruitment on subjects' performance. With the exception of "rebellious-compliant", the rating all items showed significant differences after the frustration-induced procedure. Subjects evaluated themselves as less peaceful, affable, calm, sociable, cool-headed, restrained, tolerant, patient, friendly, benevolent, composed and pleased than before the procedure (Table 1).

TABLE 1 AND FIGURE 1 ABOUT HERE

Data inspection revealed that nearly 20% of the subjects presented minimal changes in the visual analogue scale scores (less than 10%), and were excluded. Figure 1 displays the results after exclusion of the non-responsive subjects.

The efficacy of the procedure was consistent with the behavior of the subjects during the test: most of them were restless, tapped the fingers, or displayed annoyed facial expression.

Discussion

Strategies to induce irritability, hostility, aggressiveness, and anger employ competitive reaction-time tasks,⁷ autobiographical sketches, unsolvable maze tasks,⁸ and success-failure manipulations.⁹ The frustration-inducing paradigms, in which

subjects are prevented from receiving a promised reward are easier to set up than other methods.¹⁰ On the other hand, the effectiveness of success–failure manipulations in inducing frustration depends on the subject realizing that he is not the one responsible for the failure, otherwise other feelings such as guilt or shame may be evoked.¹¹

The FIP was able to induce irritability in approximately 80% of our subjects. This was patent in 12 out of 13 items of the Aggression Rating Scale. Accordingly, subjective ratings of irritability were consistent with their overt behavior.

The fact that the subjects were not aware of the objectives of the procedure (namely, to induce irritability) and did not argue that the investigator might be manipulating the task is relevant since the effectiveness of other paradigms, such as recall of autobiographical memories and emotion induction by pictures, music or movies may be influenced by the so-called demand effect.⁶ This effect consists of subjects not really achieving the desired emotional state but simply trying to please the investigator reporting what they guess to be the purpose of the study.

These results are not explained by a biased selection of prone-to-irritability subjects, since a sub-sample of 70 subjects scored within the normal range in all factors of the Temperament and Character Inventory¹⁶. Hence, they were not particularly impulsive or aggressive at baseline.

In conclusion, the FIP proved to be a simple, reliable, and expedite procedure to elicit irritability, taking less than 15 minutes to administer. It may be useful in psychopharmacological and emotion research in large samples.

Table 1. Aggression Rating Scale mean scores before and after the frustration-inducing procedure (n=100)

Item	before	after	<i>p</i>
1. peaceful – angry	69.1	79.0	0.000
2. affable – quarrelsome	71.0	78.8	0.001
3. calm – furious	71.1	80.1	0.000
4. sociable – unsociable	73.1	78.7	0.018
5. cool- headed – aggressive	71.5	79.0	0.000
6. belligerent – restrained	71.0	80.0	0.001
7. tolerant – resentful	74.6	81.1	0.000
8. patient – impatient	69.2	78.3	0.000
9. friendly – hostile	77.0	82.1	0.005
10. benevolent – spiteful	81.7	85.7	0.013
11. composed – annoyed	62.1	70.9	0.000
12. pleased – disgusted	67.9	79.2	0.000
13. compliant – rebellious	76.7	79.2	0.588

Figure 1. Aggression Rating Scale scores of subjects showing more than 10% change after the frustration-inducing procedure (n=78)

Items 1: peaceful–angry; 2: affable–quarrelsome; 3: calm–furious; 4: sociable–unsociable; 5: cool-headed–aggressive; 6: belligerent–restrained; 7: tolerant–resentful; 8: patient–impatient; 9: friendly–hostile; 10: benevolent–spiteful; 11: composed–annoyed; 12: pleased–disgusted.

References

1. Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, McGinnis S, Mahurin RK, Jerabek PA, Arturo Silva J, Martin CC, Lancaster JL, Fox PT. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry*. 1999;156:675-82.
2. Morris JS, Frith CD, Perrett DI, Rowland D, Young AW; Calder AJ; Dolan RJ. A differential neural response in the human amygdala to fearful and happy facial expressions. *Nature*. 1996;383:812-5.
3. Smith JC, Bradley MM, Lang PJ. State anxiety and affective physiology: effects of sustained exposure to affective pictures. *Biol Psychol*. 2005;69(3):247-60.
4. Naliboff BD, Benton D, Solomon GF, Morley JE, Fahey JL, Bloon ET, Makinoden T, Gilmore SL. Immunological changes in young and old adults during brief laboratory stress. *Psychosom Med*. 1991;53 (2):121-32.
5. Guimarães FS, Kohem CL, Gus G, Fillmann HS, de-Vecino MC, de-Paoli CL, Ribeiro AM, Teixeira CC, Wannmacher L. A simple simulated public speaking test for evaluating anxiolytic drugs. *Braz J Med Biol Res*. 1989;22(9):1083-9.
6. Westermann R, Spies K, Sthal G, Hesse FH. Relative effectiveness and validity of mood induction procedures: a meta-analysis. *Eur J Soc Psychol*. 1996; 26 557-80.
7. Bond AJ, Lader M. A method to elicit aggressive feelings and behaviors via provocation. *Biol Psychol*. 1986;22:69-79.
8. Cemalcimar Z, Canbeyli R, Sunar D. Learned helplessness, therapy, and personality traits: an experimental study. *J Soc Psychol*. 2003;143 (1):65-81.

9. Weiner B. Role of success and failure in the learning of easy and complex tasks. *J Pers Soc Psychol.* 1966; 3: 339-44.
10. Nummenmaa L, Niemi P. Inducing Affective States with Success-Failure Manipulations: A Meta-Analysis. *Emotion.* 2004;4(2):207-14.
11. Roseman II. Appraisal determinants of discrete emotions. *Cogn Emot.* 1991;5:161-200.
12. Gentil V, Zilberman ML, Lobo D, Henna E, Moreno R A, Gorenstein C. Clomipramine induced mood and perceived performance changes in selected healthy individuals. *J Clin Psychopharmacol*, 2007; 27 (in press).
13. Harding TW, Arango MV, Baltazar J, Climent CE, Ibrahim HHA, Ladrido-Ignacio L, Murthy RS, Wig NN. Mental disorders in primary health care: a study of their frequency and diagnosis in four developing countries. *Psychol Med.* 1980;10:231-41.
14. Spitzer RL, Williams JBW, Gibbon M, First MB. The Structured Clinical Interview for DSM (SCID), I: history, rationale and description. *Arch Gen Psychiatry.* 1992;49:625-9.
15. Heaton RK, Chelune JG, Talley JL, Kay GG, Curtiss G. Wisconsin Card Sorting Test Manual - Revised and Expanded. Odessa: Psychological Assessment Resources, Inc.; 1993.
16. Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR. A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry.* 1993;50:975-90.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Akiskal HS. Temperament and mood disorders. *Harv Ment Health Lett.* 2000;16(8):5-6.
- Akiskal HS. The distinctive mixed states of bipolar I, II and III. *Clin Neuropharm.* 1992;15(1):632-3.
- Andreasen NC, Black DW. *Introductory Textbook of Psychiatry.* Washington, DC: American Psychiatric Association; 2001.
- Andrews W, Parker G, Barrett E. The SSRIs antidepressants: Exploring their "other" possible properties. *J Affect Disord.* 1998;49(2):141-4.
- Barr LC, Heninger GR, Goodman W, Charney DS, Price LH. Effects of fluoxetine administration on mood response to tryptophan depletion in healthy subjects. *Biol Psychiatry.* 1997;41(9):949-54.
- Beck AT. Cognitive models of depression. *J Cogn Psychother.* 1987;1:5-38.
- Beauregard M, Leroux JM, Bergman S, Arzoumanian Y, Beaudoin G, Bourgouin P, Stip E. The functional neuroanatomy of major depression: an fMRI study using an emotional activation paradigm. *Neuroreport.* 1998;9(14):3253-8.
- Bogdan CR, Biklen KS. *Investigação Qualitativa em Educação.* Porto Alegre: Porto Editora Ltda; 1994.
- Bond A, Lader M. A method to elicit aggressive feelings and behaviors via provocation. *Biol Psychol.* 1986;22(1):69-79.
- Busatto Filho G. *Fisiopatologia dos transtornos psiquiátricos.* São Paulo: Editora Atheneu; 2006.
- Cemalcimar Z, Canbeyli R, Sunar D. Learned helplessness, therapy, and personality traits: an experimental study. *J Soc Psychol.* 2003;143 (1):65-81.
- Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR. A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry.* 1993;50(10):975-90.
- Cloninger CR. A unified biosocial theory of personality and its role in the development of anxiety states. *Psychiat Dev.* 1986;4(3):167-226.
- Cordás TA, Moreno RA. *Condutas em Psiquiatria.* São Paulo: Lemos Editorial; 1999.

Del-Ben CM, Rodrigues CR, Zuardi AW. Reliability of the Portuguese version of the structured clinical interview for DSM-III-R (SCID) in a Brazilian sample of psychiatry outpatients. *Braz J Med Biol Res.* 1996;29(12):1675-82.

Denys D. Pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder and obsessive-compulsive spectrum disorders. *Psychiatr Clin North Am.* 2006;29(2):553-84.

Fava M, Rosenbaum JF, Pava JA, McCarthy MK, Steingard RJ, Bouffides E. Anger attacks in unipolar depression, part 1: clinical correlates and response to fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry.* 1993;150(8):1158-63.

Flory JD, Manuck SB, Matthews KA, Muldoon MF. Serotonergic function in the central nervous system is associated with daily ratings of positive mood. *Psychiatry Res.* 2004;129(1):11-9.

Fuentes D, Tavares H, Camargo CHP, Gorenstein C. O Inventário de Temperamento e Caráter de Cloninger - Validação da Versão em Português. In: Gorenstein C, Andrade LHS, Zuardi AW, editores. *Escala de Avaliação em Psiquiatria e Psicofarmacologia*. 1ªed. São Paulo: Lemos Editorial; 2000. v.1,p.363-76.

Furlan PM, Kallan MJ, Have TT, Lucki I, Katz I. SSRIs Do not cause affective blunting in healthy elderly volunteers. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2004;12(3):323-30.

Furlan PM, Kallan MJ, Have TT, Pollock BG, Katz I, Lucki I. Cognitive and psychomotor effects of paroxetine and sertraline on healthy elderly volunteers. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2001;9(4):429-38.

Gelfin Y, Gorfine M, Lerer B. Effect of clinical doses of fluoxetine on psychological variables in healthy volunteers. *Am J Psychiatry.* 1998;155(2):290-2.

Gentil V, Lotufo-Neto F, Andrade L, Cordás T, Bernik M, Ramos R, Maciel L, Miyakawa E, Gorenstein C. Clomipramine, a better reference drug for panic/agoraphobia. I. Effectiveness comparison with imipramine. *J Psychopharmacol.* 1993;7(4):316-24.

Gentil V, Lotufo-Neto F, Maciel LMA. Transtornos Ansiosos. In: Louza Neto M, Motta T, Yuan-Pang W, Elkis H, editores. *Psiquiatria Básica*. 1ªed. Porto Alegre: Artes Médicas; 1995.

Gentil V, Zilberman ML, Lobo D, Henna E, Moreno R A, Gorenstein C. Clomipramine induced mood and perceived performance changes in selected healthy individuals. *J Clin Psychopharmacol*, 2007; 27 (in press).

George DT, Anderson P, Nutt DJ, Linnoila M. Aggressive thoughts and behavior: another symptom of panic disorder? *Acta Psychiatr Scand*. 1989;79(5):500-2.

Gorenstein C, Carvalho SC, Moreno RA, Marcourakis T. Cognitive performance in depressed patients after chronic use of antidepressants. *Psychopharmacol*. 2006;185(1):84-92.

Gorenstein C, Gentil V, Melo M, Lotufo-Neto F, Lauriano V. Mood improvement in "normal" volunteers. *J Psychopharmacol*. 1998;12(3):246-51.

Guimarães FS, Kohem CL, Gus G, Fillmann HS, de-Vecino MC, de-Paoli CL, Ribeiro AM, Teixeira CC, Wannmacher L. A simple simulated public speaking test for evaluating anxiolytic drugs. *Braz J Med Biol Res*. 1989;22(9):1083-9.

Harding TW, Arango MV, Baltazar J, Climent CE, Ibrahim HH, Ladrado-Ignacio L, Murthy RS, Wig NN. Mental disorders in primary health care; a study of their frequency and diagnosis in four developing countries. *Psychol Med*. 1980;10(2):231-41.

Harmer CJ, Bhagwagar Z, Cowen PJ, Goodwin GM. Acute administration of citalopram facilitates memory consolidation in healthy volunteers. *Psychopharmacology* 2002;159:216-21.

Harmer CJ, Hill SA, Taylor MJ, Cowen PJ, Goodwin MG. Toward a neuropsychological theory of antidepressant drug action: Increase in Positive Emotional Bias after potentiation of norepinephrine activity. *Am J Psychiatry*. 2003;160(5):990-2.

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;161(7):1256-63.

Healy D, McMonagle T. The enhancement of social functioning as a therapeutic principle in the management of depression. *J Psychopharmacol*. 1997;11(4 Suppl):S25-31.

Heaton RK, Chelune JG, Talley JL, Kay GG, Curtiss G. *Wisconsin Card Sorting Test Manual – Revised and Expanded*. Odessa, Florida: Psychological Assessment Resources, Inc.; 1993.

Hellerstein DJ, Kocsis JH, Chapman D, Stewart JW, Harrison W. Double-blind comparison of sertraline, imipramine and placebo in the treatment of dysthymia: effects on personality. *Am J Psychiatry*. 2000;157(9):1436-44.

Ito L, Gorenstein C, Gentil V, Miyakawa E. Minnesota Multiphasic Personality Inventory correlates of panic disorder with agoraphobia: changes with treatment. *Braz J Med Biol Res.* 1995;28(9):961-65.

Joffe RT, Bagby RM, Levitt AJ, Regan JJ, Parker JD. The tridimensional personality questionnaire in major depression. *Am J Psychiatry.* 1993;150(6):959-60.

Johnson RB. Examining the validity structure of qualitative research. *Education.* 1997;118(2):282-92.

Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, Wittchen HU, Kendler KS. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatry disorders in the United States: results from the national comorbidity survey. *Arch Gen Psychiatry.* 1994;51(1):8-19.

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.

Krakowski M. Violence and serotonin: Influence of impulse control, affect regulation, and social functioning. *J Clin Neurosci.* 2003;15(3):194-305.

Kramer PD. *Listening to Prozac.* New York, Viking; 1993.

Mari JJ, Willians P. A validity study of a psychiatric screening questionnaire (SRQ-20) in primary care in the city of São Paulo. *Br J Psychiatry.* 1986;148:23-6.

Martin, M. On the induction of mood. *Clin Psychol Rev.* 1990;10(6):669–97.

Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, McGinnis S, Mahurin RK, Jerabek PA, Arturo Silva J, Martin CC, Lancaster JL, Fox PT. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry.* 1999;156:675-82.

McDonough M, Kennedy N. Pharmacological management of obsessive-compulsive disorder: a review for clinicians. *Harv Rev Psychiatry.* 2002;10(3):127-37.

Miquelon P, Vallerand RJ. Goal motives, well-being, and physical health: happiness and self-realization as psychological resources under challenge. *Motiv Emot.* 2006;30:259-72.

Montagne M. Mass media representations as drug information for patients: The Prozac phenomenon. *Subst Use Misuse.* 2001;36(9-10):1261-74.

Morse MJ. *Assuntos críticos en los métodos de investigación cualitativa*. Antioquia: Sage Publications, Inc; 2003.

Naliboff BD, Benton D, Solomon GF, Morley JE, Fahey JL, Bloon ET, Makinoden T, Gilmore SL. Immunological changes in young and old adults during brief laboratory stress. *Psychosom Med*. 1991;53(2):121-32.

Nebes RD, Pollock BG, Mulsant BH, Butters MA, Zmuda MD, Reynolds CF 3rd. Cognitive effects of paroxetine in older depressed patients. *J Clin Psychiatry*. 1999;60(20):26-9.

Nummenmaa L, Niemi P. Inducing affective states with success-failure manipulations: a meta-analysis. *Emotion*. 2004;4(2):207-14.

Oleshansky MA, Labbate LA. Inability to cry during SRI treatment. *J Clin Psychiatry*. 1996;57(12):593.

Panksepp J. At the interface of the, behavioral, and cognitive neurosciences: Decoding the emotional feelings of the brain. *Brain Cogn*. 2003;52:4-14.

Parrott WG, Sabini J. Mood and memory under natural conditions: Evidence for mood incongruent recall. *J Pers Soc Psychol*. 1990;59(2):321-36.

Ramaekers JG, Muntjewerff ND, O'Hanlon JF. A comparative study of acute and subchronic effects of dothiepin, fluoxetine and placebo on psychomotor and actual driving performance. *Br J Pharmacol*. 1995;39(4):397-404.

Roseman IJ. Appraisal determinants of discrete emotions. *Cognition and Emotion*. 1991;5:161-200.

Salzman C, Wolfson AN, Schatzberg A, Looper J, Henke R, Albanese M, Schwartz J, Miyawaki E. Effect of fluoxetine on anger in symptomatic volunteers with borderline personality disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 1995;15(1):23-9.

Santor DA, Bagby RM, Joffe RT. Evaluating stability and change in personality and depression. *J Pers Soc Psychol*. 1997;73(6):1354-62.

Scheurich N. The prescriber as moralist: values in the antidepressant debate. *Perspect Biol Med*. 2006;49(2):199-208.

Schone W, Ludwig M. A double-blind study of paroxetine compared with fluoxetine in geriatric patients with major depression. *J Clin Psychopharmacol*. 1993;13(6 Suppl 2):345-95.

Settle EC Jr. Antidepressant Drugs: Disturbing and potentially dangerous adverse effects. *J Clin Psychiatry*. 1998;59(Suppl16):25-9.

Slingsby BT. The Prozac boom and its placebogenic counterpart- a culturally fashioned phenomenon. *Med Sci Monit.* 2002;8(5):389-93.

Smith TW, Williams PG. Personality and health advantages and limitations of five-factor model. *J Pers.*1992;60(2):395-423.

Sogaard AJ, Selmer R, Bjertness E, Thelle D. The Oslo healthy study: The impact of self-selection in a large population-based survey. *Int J Equity Health.* 2004;3(1):1-12.

Spitzer RL, Williams JBW, Gibbon M, First MB. The Structured Clinical for DSM III-R (SCID). I: History, Rationale and description. *Arch Gen Psychiatry.* 1992;49(8):624-9.

Sundblad C, Modigh K, Andersch B, Eriksson E. Clomipramine effectively reduces premenstrual irritability and dysphoria: a placebo controlled trial. *Acta Psychiatr Scand.* 1992;85(1):39-47.

Tse WS, Bond AJ. Difference in serotonergic and noradrenergic regulation of human social behavior. *Psychopharmacol.* 2002a;159(2):216-21.

Tse WS, Bond AJ. Serotonergic intervention affects both social dominance and affiliative behavior. *Psychopharmacol.* 2002b;161(3):324-30.

Weiner B. An attributional theory of achievement motivation and emotion. *Psychol Rev.* 1985;92(4):548–73.

Weissman MM, Wickramaratne P, Adams P, Wolk S, Verdelli H, Olfson M. Brief screening for family psychiatry history: The family history screen. *Arch Gen Psychiatry.* 2000;57(7):675-82.

Westermann R, Spies K, Stahl G, Hesse FW. Relative effectiveness and validity of mood induction procedures: A meta-analysis. *Eur J Soc Psychol.* 1996;26(4):557–80.

Yin Robert K. *Estudo de Caso: Planejamento e Métodos.* Porto Alegre: Bookman; 2002.