

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

ALCION SPONHOLZ JUNIOR

Efeito do escitalopram sobre o processamento de expressões emocionais, avaliado por ressonância magnética funcional.

Ribeirão Preto  
2010

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

ALCION SPONHOLZ JUNIOR

Efeito do escitalopram sobre o processamento de expressões emocionais, avaliado por ressonância magnética funcional.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde Mental, inserida na linha de pesquisa Neurobiologia dos Transtornos de Ansiedade.

Orientador: Prof Dr Frederico Guilherme Graeff  
Co-orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Cristina Marta Del-Ben

Ribeirão Preto  
2010

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

#### FICHA CATALOGRÁFICA

Sponholz Junior, Alcion

Efeito do escitalopram sobre o processamento de expressões emocionais, avaliado por ressonância magnética funcional/Alcion Sponholz Junior. - Ribeirão Preto, 2010.

99f.: il.; 30 cm

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

Orientador: Frederico Guilherme Graeff

1. Ressonância magnética funcional.
2. Escitalopram.
3. Faces.
4. Emoção.

## FOLHA DE APROVAÇÃO

Alcion Sponholz Junior  
Efeito do escitalopram sobre o  
processamento de expressões  
emocionais, avaliado por  
ressonância magnética  
funcional.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina  
de Ribeirão Preto, Universidade de São  
Paulo, para obtenção do título de Doutor  
pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde  
Mental, inserida na linha de pesquisa  
Neurobiologia dos Transtornos de  
Ansiedade.

Aprovado em:

### BANCA EXAMINADORA

Prof Dr \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof Dr \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof Dr \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof Dr \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof Dr \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

## *Dedicatória*

*À Maria, minha filha, pelas lições de vida.*

*À Flávia, minha esposa, pela dedicação e apoio.*

# *Agradecimentos*

Ao Prof. Dr. Frederico Guilherme Graeff, pela orientação, paciência e sabedoria ao longo de todo o curso deste trabalho.

À Profa. Dra. Cristina Marta Del-Ben, pela atenção e presença constante, exemplo de busca de excelência no trabalho.

Aos colegas da Unidade de Emergência Célia Mantovani Ferreira, Cybelli Morelo Labate, João Mazzoncini de Azevedo Marques e Vinícius Guandalini Guapo, pela colaboração, apoio e torcida ao longo desta jornada.

Ao Prof. Dr. Dráulio Barros de Araújo, pelo incentivo e disposição, por compartilhar conhecimentos e experiências de forma tão generosa.

Aos colegas Rosana Shuhama e Tiago Arruda Sanchez, pela imprescindível ajuda, dedicação e gentileza nos decisivos momentos das sessões experimentais.

A todos os colegas da Física Médica e da Radiologia que acolheram o projeto e sua realização.

Ao Prof. Bill Deaken pela orientação e receptividade em Manchester, pelo estímulo a superar as dificuldades com criatividade.

Ao Prof. Shane McKie pelo acompanhamento tutorial em Manchester imprescindível para a realização deste trabalho.

A todos os colegas do “Neuroscience and Psychiatry Unit” cuja convivência tornou o trabalho estimulante e profundamente humanizado.

A todas as voluntárias desta pesquisa pela cooperação inestimável.

A todos os colegas da Pós-Graduação em Saúde Mental, companheiros de caminhada, que foram enriquecendo este percurso e tornando-o cheio de vida.

À CAPES pela oportunidade de participação no Programa de Doutorado no País com Estágio no Exterior.

## RESUMO

SPONHOLZ JUNIOR, A. **Efeito do escitalopram sobre o processamento de expressões emocionais, avaliado por ressonância magnética funcional.** 2010. 99f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2010.

A impulsividade e a instabilidade afetiva são elementos centrais em vários transtornos psiquiátricos. No entanto, poucos estudos procuraram avaliar a correlação entre estes dois aspectos e a função serotoninérgica. Neste estudo associou-se o desafio farmacológico com a administração de dose única de escitalopram (20mg) para a avaliação da modulação das respostas hemodinâmicas provocadas pela tarefa *go/no go* e pela tarefa de reconhecimento implícito de expressões faciais em voluntárias saudáveis e sua correlação com os níveis de impulsividade, usando a técnica BOLD (*Blood Oxygen Level Dependent*) de ressonância magnética funcional. Também foi avaliado o efeito do escitalopram sobre o reconhecimento explícito de expressões faciais. Observou-se que, em função do nível de impulsividade da voluntária, o escitalopram modulou o aumento da resposta hemodinâmica em duas condições: 1) frente a faces de raiva em regiões envolvidas na tomada de decisão e controle emocional e motor (BA 11, putâmen e caudato) e 2) frente a faces de alegria em regiões envolvidas no processamento de emoções e controle da impulsividade (BA 47 e complexo amígdala-hipocampo). Em direção inversa, observou-se que o escitalopram, em função do nível de impulsividade, modulou a redução da resposta hemodinâmica em duas condições: 1) frente a faces de medo em regiões envolvidas no processamento emocional e no sistema de ansiedade/defesa (BA 47, BA 32 e complexo amígdala-hipocampal) e 2) frente à apresentação de faces de tristeza em região de processamento do sentimento de tristeza (BA 24). Não foram encontrados efeitos de modulação farmacológica da resposta hemodinâmica na tarefa *go/ no go*. Observou-se na tarefa de reconhecimento explícito de expressões faciais que o escitalopram prejudicou o reconhecimento de faces de medo. Os resultados deste estudo apontam para uma modulação por traços de personalidade das respostas hemodinâmicas a expressões faciais. Além disso, observou-se uma atenuação da resposta hemodinâmica a faces de medo e de tristeza e aumento da resposta hemodinâmica a faces de alegria em regiões cerebrais previamente implicadas, respectivamente, na neurobiologia da ansiedade, da depressão e do controle de impulso e contribuem para uma melhor compreensão dos substratos neurais envolvidos nos efeitos farmacológicos de inibidores seletivos de recaptção de serotonina observados na prática clínica.

**PALAVRAS-CHAVE:** Ressonância Magnética Funcional. Escitalopram. Faces. Emoção.



## ABSTRACT

SPONHOLZ JUNIOR, A. **Effect of escitalopram on processing of emotional expression, assessed by functional magnetic resonance**. 2010. 99f. Thesis (Doctoral) – University of São Paulo at Ribeirão Preto Faculty of Medicine, Ribeirão Preto, 2010.

The impulsivity and affective instability are key elements in several psychiatric disorders. However, few studies have attempted to assess the correlation between these two aspects and serotonergic function. This study associated a pharmacological challenge with a single dose of escitalopram (20mg) to evaluate the modulation of hemodynamic responses induced by go / no go task and the implicit recognition of facial expressions in healthy volunteers and its correlation with levels of impulsivity, using the technique BOLD (Blood Oxygen Level Dependent) functional magnetic resonance. Also, the effect of escitalopram on the explicit recognition of facial expressions. It was observed that, depending on the level of impulsivity of voluntary escitalopram modulated increased hemodynamic response in two conditions: 1) viewing faces of anger in regions involved in decision making and emotional control and motor (BA 11, putamen and caudate) and 2) viewing faces of happiness in regions involved in processing emotions and impulse control (BA 47 and amygdala-hippocampal complex). In the reverse direction, we found that escitalopram, depending on the level of impulsivity, modulates the reduction of the hemodynamic response in two conditions: 1) viewing faces of fear in regions involved in emotional processing and system anxiety / defense (BA 47, BA 32 and amygdala-hippocampal complex) and 2) viewing the presentation of faces of sadness in processing region of the feeling of sadness (BA 24). There were no effects of pharmacological modulation of the hemodynamic response in the task go / no go. Observed in the task of explicit recognition of facial expressions that escitalopram impaired recognition of faces of fear. The results of this study point to a modulation by personality traits of hemodynamic responses to facial expressions. In addition, we observed an attenuation of the hemodynamic response to faces of fear and sadness and increased hemodynamic response to faces of joy in brain regions previously implicated, respectively, in the neurobiology of anxiety, depression and impulse control and contribute to a better understanding of the neural substrates involved in the pharmacological effects of selective serotonin reuptake of serotonin observed in clinical practice.

**KEY WORDS:** Functional Magnetic Resonance. Escitalopram. Faces. Emotion.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 4.1	Representação esquemática da apresentação aleatória de letras na tarefa <i>go/no go</i> .....	34
Figura 4.2	Exemplos de emoções representadas em fotos, extraídas do <i>Pictures of Facial Affect</i> (Ekman e Friesen, 1976), utilizadas na tarefa de reconhecimento implícito de expressões emocionais .....	35
Figura 4.3	Representação de fotos extraídas do <i>Pictures of Facial Affect</i> (Ekman e Friesen, 1976), digitalmente modificadas, com diferentes intensidades de emoção.....	37
Figura 5.2.1	Média e erro padrão da média do fator ansiedade da VAMS em 17 voluntárias saudáveis após uso de placebo ou de 20 mg de escitalopram, em delineamento cruzado, durante os procedimentos de realização de neuroimagem e de tarefa comportamental.....	47
Figura 5.2.2	Média e erro padrão da média do fator desconforto da VAMS em 17 voluntárias saudáveis após uso de placebo ou de 20 mg de escitalopram, em delineamento cruzado, durante os procedimentos de realização de neuroimagem e de tarefa comportamental.....	48
Figura 5.2.3	Média e erro padrão da média do fator prejuízo cognitivo da VAMS em 17 voluntárias saudáveis após uso de placebo ou de 20 mg de escitalopram, em delineamento cruzado, durante os procedimentos de realização de neuroimagem e de tarefa comportamental.....	48
Figura 5.2.4	Média e erro padrão da média do fator sedação mental da VAMS em 17 voluntárias saudáveis após uso de placebo ou de 20 mg de escitalopram, em delineamento cruzado, durante os procedimentos de realização de neuroimagem e de tarefa comportamental.....	49
Figura 5.2.5	Média e erro padrão da média da Escala de Sintomas Somáticos em 17 voluntárias saudáveis após uso de placebo ou de 20 mg de escitalopram, em delineamento cruzado, durante os procedimentos de realização de neuroimagem e de tarefa comportamental.....	50
Figura 5.4.2	Mapa estatístico das áreas ativadas em resposta ao estímulo visual de faces de raiva sobreposto a uma imagem de alta resolução.....	52
Figura 5.4.3	Mapa estatístico das áreas ativadas em resposta ao estímulo visual de faces de asco sobreposto a uma imagem de alta resolução.....	54

Figura 5.4.4	Mapa estatístico das áreas ativadas em resposta ao estímulo visual de faces de alegria sobreposto a uma imagem de alta resolução.....	55
Figura 5.4.5	Mapa estatístico das áreas ativadas em resposta ao estímulo visual de faces de tristeza sobreposto a uma imagem de alta resolução.....	56
Figura 5.4.6	Mapa estatístico das áreas ativadas em resposta ao estímulo visual de faces de tristeza sobreposto a uma imagem de alta resolução (a).....	57
Figura 5.4.7	Mapa estatístico das áreas ativadas em resposta ao estímulo visual de faces de raiva sobreposto a uma imagem de alta resolução, covariado pelo escore total da BIS.....	60
Figura 5.4.8	Mapa estatístico das áreas ativadas em resposta ao estímulo visual de faces de medo sobreposto a uma imagem de alta resolução covariado pelo escore total da BIS.....	61
Figura 5.4.9	Mapa estatístico das áreas ativadas em resposta ao estímulo visual de faces de tristeza sobreposto a uma imagem de alta resolução covariado pelo escore total da BIS.....	62
Figura 5.4.10	Mapa estatístico das áreas ativadas em resposta ao estímulo visual de faces de alegria sobreposto a uma imagem de alta resolução covariado pelo escore total da BIS.....	63
Figura 5.5.1	Efeito de uma dose única de 20 mg de escitalopram, comparado ao placebo, sobre a acurácia na identificação de seis expressões faciais de emoções básicas por 17 mulheres saudáveis, avaliadas em um delineamento cruzado, duplo cego e placebo controlado.....	65

## LISTA DE QUADROS

Quadro 4.1	Procedimentos executados durante a sessão experimental .....	38
------------	--	----

## LISTA DE TABELAS

Tabela 5.4.1	Áreas de ativação máxima de vóxeis onde a resposta hemodinâmica esteve relacionada à tarefa <i>go/no go</i> .....	51
Tabela 5.4.2	Áreas de ativação máxima de vóxeis onde a resposta hemodinâmica esteve significativamente relacionada ao reconhecimento implícito de faces de raiva, comparado ao reconhecimento de faces neutras.....	52
Tabela 5.4.3	Áreas de ativação máxima de vóxeis onde a resposta hemodinâmica esteve relacionada ao reconhecimento implícito de faces de asco comparado ao reconhecimento de faces neutras .....	53
Tabela 5.4.4	Áreas de ativação máxima de vóxeis onde a resposta hemodinâmica esteve relacionada ao reconhecimento implícito de faces de alegria comparado ao reconhecimento de faces neutras.....	55
Tabela 5.4.5	Áreas de ativação máxima de vóxeis onde a resposta hemodinâmica esteve relacionada ao reconhecimento implícito de faces de tristeza comparado ao reconhecimento de faces neutras ....	56
Tabela 5.4.6	Áreas de ativação máxima de vóxeis onde a resposta hemodinâmica esteve relacionada ao reconhecimento implícito de faces de medo comparado ao reconhecimento de faces neutras.....	57
Tabela 5.4.7	Áreas de ativação máxima de vóxeis onde a resposta hemodinâmica esteve relacionada com modulação farmacológica do reconhecimento implícito de faces de raiva, medo, tristeza e alegria comparado ao reconhecimento de faces neutras, covariado pelo escore total da BIS.....	59

## SUMÁRIO

<b>1 Introdução</b> .....	<b>14</b>
1.1 Impulsividade .....	14
1.2 Serotonina e comportamento emocional.....	17
1.3 Serotonina e impulsividade .....	18
1.4 Reconhecimento de emoções.....	20
1.5 Serotonina e processamento emocional .....	23
<b>2 Justificativa</b> .....	<b>28</b>
<b>3 Objetivos</b> .....	<b>29</b>
<b>4 Metodologia</b> .....	<b>30</b>
4.1 Participantes do estudo.....	30
4.2 Ativação farmacológica .....	31
4.3 Aquisição de neuroimagens .....	32
4.4 Paradigmas de estímulo emocional .....	33
4.5 Medidas subjetivas.....	37
4.6 Procedimentos .....	38
4.7 Análise das imagens .....	40
4.8 Análise de dados subjetivos e comportamentais.....	42
4.9 Dosagem plasmática do escitalopram.....	43
4.10 Aspectos éticos .....	44
<b>5 Resultados</b> .....	<b>46</b>
5.1 Participantes.....	46
5.2 Medidas subjetivas.....	46
5.3 Níveis séricos de escitalopram.....	50
5.4 Ressonância magnética funcional.....	51
5.4.1 Efeito principal da tarefa <i>go/no go</i> e modulação farmacológica .....	51
5.4.2 Efeito principal da tarefa de reconhecimento implícito de expressões faciais e modulação farmacológica.....	51
5.4.3 Análise de covariância entre impulsividade e respostas hemodinâmicas às expressões faciais de emoções básicas .....	58
5.5 Reconhecimento explícito de expressões faciais .....	64

<b>6 Discussão</b> .....	<b>66</b>
6.1 Modulação das respostas hemodinâmicas a expressões faciais .....	67
6.2 Modulação das respostas hemodinâmicas à tarefa <i>go/no go</i> .....	70
6.3 Reconhecimento explícito de expressões faciais .....	71
6.4 Papel do sistema serotoninérgico no reconhecimento de expressões faciais.....	73
6.5 Limitações do estudo .....	75
<b>7 Conclusões</b> .....	<b>77</b>
<b>8 Referências Bibliográficas</b> .....	<b>79</b>
<b>Apêndice</b> .....	<b>90</b>
<b>Anexos</b> .....	<b>91</b>

## 1 Introdução

### 1.1 Impulsividade

A impulsividade é um fenômeno complexo e heterogêneo que abrange problemas na inibição comportamental, pouca reflexão sobre as conseqüências do comportamento e incapacidade em postergar recompensa (PATTIJ e VANDERSCHUREN, 2008). Configura-se em uma característica fundamental de um grande número de transtornos psiquiátricos, particularmente do Transtorno de Personalidade *Borderline* e do Transtorno de Personalidade Anti-social (HORN et al., 2003).

Moeller et al. (2001) propõem que a definição de impulsividade inclua: 1) sensibilidade reduzida às conseqüências negativas do comportamento; 2) reações rápidas e não planejadas a estímulos antes de processar completamente as informações; e 3) pouca atenção às conseqüências a longo prazo.

A técnica de ressonância magnética funcional (IRMf) trouxe a possibilidade de se estudar áreas de ativação neuronal mediante a apresentação de estímulos, de maneira segura, pouco invasiva e com boa delimitação das áreas estudadas. A associação de desafios farmacológicos à técnica ressonância magnética funcional tem se mostrado muito útil para a investigação dos efeitos de drogas no metabolismo cerebral através das modificações hemodinâmicas observáveis pela técnica BOLD (*Blood Oxygen Level Dependent*).



Estudos de neuroimagem empregando paradigmas de ativação psicológica e/ou desafios farmacológicos têm sido utilizados para a investigação dos substratos neurais envolvidos no controle da impulsividade em voluntários saudáveis e pacientes. Em particular, o córtex pré-frontal medial tem sido implicado na regulação das respostas ao estresse e outras emoções incluindo controle do impulso, inibição a respostas a estímulos externos e extinção da resposta ao medo (PETERS et al., 2009). Além disso, alterações na função do córtex pré-frontal medial têm sido associadas ao desenvolvimento de violência e agressão (DAMASIO, 2000).

Visando testar a hipótese de que o comportamento impulsivo-agressivo frequentemente observado em pacientes com Transtorno de Personalidade *Borderline* (TPB) estaria associado a um prejuízo da neurotransmissão serotoninérgica, Soloff et al. (2000) verificaram o metabolismo de glicose, medido por meio de tomografia por emissão de pósitrons (PET), de pacientes e controles submetidos a um desafio farmacológico com d-fenfluramina, um inibidor da recaptção e potente liberador de serotonina. Os pacientes apresentaram uma resposta atenuada à estimulação serotoninérgica, com uma menor captação de glicose no córtex pré-frontal, região previamente associada com comportamento impulsivo. Em situação de repouso, também foram observadas reduções significativas no consumo de glicose no córtex orbitofrontal medial bilateral (SOLOFF et al., 2003). Entretanto, resultados em direção contrária, com um significativo hipermetabolismo nas regiões pré-frontais, foram descritos (JUENGLING et al., 2003). Nesse estudo, uma redução do metabolismo no hipocampo também foi encontrada, o que poderia ser tomado como uma expressão da disfunção de estruturas límbicas e pré-frontais responsáveis pelos sintomas do TPB. A melhora clínica do comportamento impulsivo foi observada depois de tratamento por 12

semanas com fluoxetina e associou-se ao aumento no metabolismo nas regiões orbitofrontais (NEW et al., 2004).

A tarefa *go/no go* é um paradigma extensivamente utilizado para a avaliação de controle de impulso. Basicamente, este paradigma consiste na apresentação de estímulos, geralmente letras, sendo o voluntário instruído a inibir um comportamento motor previamente estabelecido (apertar uma tecla para todas as letras). Horn et al. (2003) estudaram voluntários saudáveis que foram submetidos à tarefa *go/no go* durante realização de ressonância magnética funcional (IRMf) e correlacionaram os achados de ativação a traços de impulsividade. O estudo verificou uma ativação do córtex orbitofrontal lateral anterior e também observou diferenças na ativação de áreas cerebrais ativadas durante a resposta inibitória em função de traços de personalidade impulsiva. Indivíduos com traços de maior impulsividade ativaram áreas para-límbicas como o giro frontal inferior direito se estendendo para o córtex orbitofrontal lateral posterior e ínsula anterior, enquanto indivíduos menos impulsivos ativaram outras áreas associativas como o giro frontal superior medial e a área associativa temporoparietal.

Por meio de IRMf verificou-se que um grupo misto de pacientes com transtorno de personalidade anti-social e *Borderline*, quando submetido ao paradigma *go/no go*, apresentavam um padrão de ativação mais pronunciado e mais extenso em regiões pré-frontais, estendendo para cíngulo anterior, do que controles saudáveis. Esse resultado foi tomado como sugestivo de que pacientes necessitariam ativar redes neurais diferentes daquelas ativadas normalmente para inibir respostas previamente estabelecidas (VÖLLM et al., 2004).

## 1.2 Serotonina e comportamento emocional

O neurotransmissor serotonina (5-hydroxytryptamina, 5-HT) está envolvido em agravos como depressão, ansiedade e modulação do comportamento defensivo (GRAEFF et al., 1996; DEL-BEN et al., 2008). Em modelos animais que produzem resposta comportamental inibitória, como testes de conflito, drogas ou lesões cerebrais que reduzem a ação de 5-HT apresentam efeito ansiolítico, semelhante aos efeitos dos benzodiazepínicos. Além disso, microinjeções de 5-HT ou de agonistas 5-HT na amígdala aumentam a resposta de supressão comportamental induzida pela punição. Ambos os achados indicam uma ação ansiogênica da 5-HT (DEAKIN e GRAEFF, 1991).

Por outro lado, observou-se que a estimulação elétrica ou química da matéria cinzenta periaquedutal dorsal (MCPD) mesencefálica promove comportamento de fuga em animais de laboratório e evoca sensação de extremo desconforto em seres humanos. Observou-se também, que microinjeções de 5-HT, agonistas 5-HT<sub>1A</sub> ou 5-HT<sub>2A/2C</sub>, bloqueadores da recaptção de 5-HT ou bloqueadores de auto-receptores 5-HT<sub>1B</sub> produzem aumento do limiar de resposta à estimulação elétrica da MCPD, sugerindo ação ansiolítica da 5-HT nesta região (DEAKIN e GRAEFF, 1991; GRAEFF et al., 1996; GRAEFF, 2003). Para tentar integrar estes achados aparentemente paradoxais, Deakin e Graeff (1991) conceberam um modelo teórico no qual a 5-HT agiria sobre substratos neurais e receptores distintos, aumentando a ansiedade na amígdala, porém reduzindo a reação de fuga ou luta (pânico), na MCPD. Estes estados emocionais distintos estariam ligados com reações de defesa funcionalmente diferentes, que organizariam a resposta a perigos potenciais e

proximais, respectivamente. Na mesma linha de idéias, McNaughton e Corr (2004) propuseram dois sistemas de estruturas cerebrais, um de evitação, que lida com ameaças distais e proximais, e outro de aproximação, que lida com situações de conflito aproximação/evitação. Este último está relacionado à ansiedade e o primeiro ao medo e ao pânico. Os dois sistemas estariam distribuídos ao longo de todo o cérebro, embora o primeiro estivesse mais representado no cérebro anterior, com participação importante do sistema septo-hipocampal e amígdala, e o segundo no cérebro posterior, principalmente na MCPD (GRAEFF, 2003)

### **1.3 Serotonina e impulsividade**

O sistema serotoninérgico parece estar envolvido na inibição da agressividade impulsiva. Estudos que avaliam a função serotoninérgica, por meio da mensuração dos níveis de metabólitos da serotonina no líquido, da resposta neuroendócrina e do nível plaquetário de serotonina, sugerem que a diminuição da atividade serotoninérgica estaria associada à maior incidência de comportamento agressivo impulsivo (PALLY, 2002; SCHMAHL et al., 2002; SKODOL et al., 2002).

Estudos em modelos animais e em humanos têm demonstrado a participação da serotonina no controle da impulsividade e na flexibilidade cognitiva. A depleção aguda de triptofano reduziu os níveis de ativação neural no córtex pré-frontal dorso-medial durante a realização da tarefa *go/no go* em voluntários saudáveis avaliado por meio de IRMf (EVERS et al., 2006). Em estudo semelhante, utilizando depleção aguda de triptofano, Rubia et al. (2005) encontraram redução da ativação no córtex

pré-frontal orbital direito e córtex pré-frontal inferior direito na fase inibitória da tarefa *go/no go*. Esta manipulação da ativação pré-frontal orbital direita e inferior pela depleção aguda de triptofano apóia a hipótese de modulação serotoninérgica no lobo pré-frontal inferior direito e sua participação no controle inibitório motor.

O aumento agudo da função serotoninérgica, por meio da administração de m-clorfenilpiperazina (mCPP), um agonista 5-HT<sub>2c</sub>, a voluntários saudáveis provocou um aumento da resposta hemodinâmica do córtex orbitofrontal lateral direito na tarefa *go/no go* (ANDERSON et al., 2002). Na mesma direção, a administração aguda e endovenosa do inibidor seletivo da recaptação de serotonina citalopram, em voluntários saudáveis, aumentou a ativação do córtex orbitofrontal lateral durante o teste *go/no go*, (DEL-BEN et al., 2005). Estes achados reforçam a idéia da participação do córtex pré-frontal mediando aspectos da inibição do comportamento impulsivo, bem como da serotonina agindo sobre esta região no controle da impulsividade e do processamento de emoções.

Estudos apontam um papel importante da serotonina na regulação do comportamento emocional, além da implicação no controle da impulsividade. Em uma revisão Hariri e Holmes (2006) descrevem estudos que têm correlacionado positivamente uma hiper-reatividade de amídala nos portadores do alelo "S" do gene responsável pela síntese do transportador de serotonina em voluntários saudáveis, em pacientes portadores de transtorno de pânico e em portadores de transtorno de ansiedade social. Além disso, os autores apontam para resultados de estudos humanos e animais que implicam um circuito ligando o córtex pré-frontal e a amídala na regulação das emoções e na fisiopatogenia das doenças afetivas.

## **1.4 Reconhecimento de emoções**

As expressões emocionais faciais são um importante meio de comunicação não verbal entre as pessoas e o rápido e eficiente reconhecimento destas expressões representa uma habilidade crucial para o bom funcionamento interpessoal. A compreensão dos mecanismos neurais envolvidos neste reconhecimento pode levar à melhor compreensão dos constituintes básicos da interação humana.

Haxby et al. (2002) propõem um modelo de distribuição neural para a percepção de faces. Segundo este modelo, a percepção de faces seria processada inicialmente em um sistema nuclear formado por três estruturas do córtex visual occipitotemporal, a saber: giro occipital inferior, giro fusiforme lateral e sulco temporal superior. Além deste sistema nuclear, haveria um sistema adjacente, responsável pelo processamento do significado da informação captada pelo sistema nuclear, que envolveria áreas que também participam de outras funções cognitivas, como o sulco intraparietal, o córtex auditivo, a amígdala, a ínsula e o sistema límbico além do giro temporal anterior. Neste modelo, o giro fusiforme seria responsável pelo reconhecimento de aspectos particulares das faces relacionados à identidade. As estruturas do sistema límbico, por sua vez, seriam responsáveis pelo processamento do significado emocional contido na expressão facial.

Estudos com pacientes portadores de lesões cerebrais, utilizando técnicas de neuroimagem funcional, como PET e SPECT, têm procurado identificar áreas cerebrais envolvidas tanto no reconhecimento de faces humanas quanto no reconhecimento das expressões emocionais contidas nestas faces.

Nos últimos dez anos observa-se um aumento do número de estudos utilizando IRMf no reconhecimento das áreas de ativação neuronal, frente à observação de faces com valência emocional. Entretanto, pouco é conhecido sobre a interação entre as regiões envolvidas e como se dá a integração das várias informações envolvidas na percepção da expressão facial (VUILLEUMIER e POURTOIS, 2007). Nos estudos iniciais, a amígdala é apresentada como uma das estruturas freqüentemente implicada no processamento destas informações, principalmente na avaliação de faces com expressão emocional de medo. Estudos ulteriores, no entanto, têm demonstrado o envolvimento da amígdala no processamento de outras expressões emocionais como raiva, alegria, asco, tristeza e surpresa (POSAMENTIER e ABDI, 2003; KILLGORE e YURGELUN-TODD, 2006; VUILLEUMIER e POURTOIS, 2007).

Utilizando um estímulo de percepção não consciente, no qual os voluntários eram solicitados a reconhecerem as faces quanto ao sexo, Cools et al. (2005) verificaram que a depleção de triptofano em voluntários saudáveis do sexo masculino aumentou a ativação da amígdala em resposta à apresentação de faces com expressão de medo, quando comparadas a faces com expressão de alegria ou a faces neutras. Esta resposta esteve diretamente correlacionada à sensibilidade ao medo, avaliada pelas escalas BIS/BAS (*Behavioral Inhibition System/Behavioral Activation System*), que foram desenvolvidas a partir do modelo de inibição comportamental proposto por Gray e Mc Naughton (2000).

Utilizando um estímulo semelhante, com uma dose única de citalopram endovenoso (7,5 mg), foi observada atenuação da resposta hemodinâmica da amígdala direita e córtex orbitofrontal direito a faces aversivas (raiva, asco e medo), quando comparadas a faces neutras, em voluntários masculinos (DEL-BEN et al.,

2005). Um pré-tratamento com citalopram na dose de 20 mg por sete dias atenuou a ativação da amígdala a faces de medo, comparadas a faces de alegria em voluntários de ambos os sexos (HARMER et al., 2006).

Em todos esses estudos de neuroimagem, nenhum efeito sobre o desempenho na tarefa proposta durante a coleta das imagens ou em medidas subjetivas foi observado, à exceção da redução da auto-avaliação da percepção e comportamento de hostilidade, avaliados pela escala *Buss-Durkee Hostility Inventory*, que foi referida após sete dias da administração oral de citalopram (HARMER et al., 2006).

Mais recentemente, van der Veen et al. (2007) replicaram, em mulheres, os achados observados por Cools et al. (2005), mostrando uma correlação significativa entre sensibilidade ao medo (medida pela escala BIS) e maior ativação da amígdala direita por faces com expressão de medo, em contraste com faces expressando alegria, após depleção de triptofano. Este estudo também mostrou que o humor depressivo causado pela depleção de triptofano em mulheres saudáveis com história familiar de depressão esteve associado ao prejuízo no desempenho na tarefa de categorização do gênero das faces com valência emocional negativa (medo, tristeza e asco) e à maior ativação da amígdala direita.

Com relação a características de personalidade, existem evidências de um papel modulatório dos traços de personalidade sobre a atividade neural relacionada à regulação das emoções (CANLI, 2004; HAMANN E CANLI, 2004; ANTONUCCI et al., 2006; VALDES et al., 2006; MATSUO et al., 2009; CREMERS et al., 2010). A predisposição para reagir com mais ansiedade, mensurada por meio do formulário traço do Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE-T) (SPIELBERGER et al., 1970), associou-se a uma maior precisão na identificação de expressões faciais de medo, sem interferir no reconhecimento de outras expressões faciais (SURCINELLI



et al., 2006). Escores elevados na subescala de neuroticismo do Questionário de Personalidade de Eysenck (EYSENCK et al., 1985) têm sido considerados como um fator de vulnerabilidade para a ocorrência de depressão (revisão em CHRISTENSEN e KESSING, 2006). Indivíduos saudáveis de ambos os sexos com altos escores na subescala de neuroticismo foram menos precisos do que indivíduos com baixos escores na identificação de faces de alegria (CHAN et al., 2007).

Estudos de neuroimagem apontam para uma hiperatividade da amígdala para expressões de medo em indivíduos com escores mais elevados no IDATE-T (ETKIN, et al., 2004). Indivíduos saudáveis com propensão à ansiedade apresentaram ativações mais pronunciadas de amígdala e ínsula a faces de raiva, medo e alegria em comparação a uma tarefa sensoriomotora, do que indivíduos com baixa propensão à ansiedade (STEIN et al., 2007). Existem ainda evidências de uma associação entre a expressão do alelo curto do transportador de serotonina e hiperreatividade da amígdala a faces de medo e raiva em voluntários saudáveis de ambos os sexos (HARIRI et al., 2005).

### **1.5 Serotonina e processamento emocional**

A depleção de triptofano tem sido utilizada como método de estudo da redução aguda e transitória da função serotoninérgica. Cools et al. (2005) utilizaram a depleção de triptofano em voluntários saudáveis do sexo masculino e compararam a apresentação de faces de medo, neutras e de alegria com um ponto de fixação, durante a realização de IRMf. O estudo mostrou aumento da resposta

hemodinâmica da amígdala, bilateralmente e do giro fusiforme direito, em comparação ao ponto de fixação. Correlacionando os níveis de resposta hemodinâmica com a sensibilidade dos voluntários à ameaça, medida pela escala BIS/BAS módulo BIS (*Behavioral Inhibition System*), os autores encontraram aumento da resposta hemodinâmica na amígdala direita com a exposição às faces de medo, em comparação às faces de alegria.

Del-Ben et al. (2005), com infusão endovenosa de citalopram e IRMf observaram redução da resposta hemodinâmica, comparada ao placebo, no córtex frontal orbitolateral (BA 47) direito e na amígdala direita, frente à visualização de faces aversivas (raiva, medo e asco), analisadas conjuntamente.

Harmer et al. (2006) conduziram um estudo com IRMf, utilizando a comparação entre a administração de citalopram, via oral, por sete dias e a de placebo. Ao final do período de tratamento os voluntários foram submetidos à IRMf, com a visualização de faces de medo e alegria em tempo subliminar de reconhecimento (17ms), sobrepostas por faces neutras, apresentadas por 167 ms. A comparação entre medo e alegria mostrou efeito do citalopram, reduzindo a resposta hemodinâmica na amígdala direita e no giro frontal medial (BA 10).

No estudo de Anderson et al. (2007), a visualização de faces de medo durante a infusão de citalopram em IRMf promoveu a redução da resposta hemodinâmica do córtex orbitofrontal direito (BA 47), da amígdala direita e do putâmen direito.

Van der Veen et al. (2007), utilizando a depleção de triptofano para modular a função serotoninérgica, e verificando as áreas de resposta hemodinâmica por meio da IRMf, avaliaram comparativamente voluntárias saudáveis do sexo feminino, com ou sem histórico familiar de depressão, frente à visualização de faces de alegria e de medo. Os autores encontraram aumento da resposta hemodinâmica na amígdala

direita, com a depleção de triptofano, quando correlacionaram os níveis de resposta hemodinâmica com a sensibilidade das voluntárias à ameaça medida pela escala BIS/BAS módulo BIS, frente à exposição de faces de medo, comparadas às de alegria.

Utilizando a administração subcrônica de escitalopram (21 dias), Arce et al. (2008) analisaram, em estudo utilizando IRMf, a modulação pelo escitalopram, em voluntárias saudáveis do sexo feminino, frente à tarefa de identificação e pareamento de faces com valência emocional (raiva, medo e alegria). Os autores encontraram uma redução da resposta hemodinâmica na amígdala e na ínsula, bilateralmente, frente à soma das respostas a todas as faces, correlacionada diretamente com os níveis urinários de escitalopram, nos voluntários que obtiveram concentrações urinárias acima de 500 ng/dl.

Bigos et al. (2008) utilizaram IRMf e infusão endovenosa de citalopram, comparada com solução placebo, durante a visualização de faces de raiva, medo e surpresa, usando tarefa de pareamento de faces, em grupo de oito voluntários saudáveis do sexo masculino. Os autores avaliaram o efeito do estímulo de todas as faces conjuntamente, e observaram aumento da resposta hemodinâmica, bilateralmente na amígdala.

Em estudo com IRMf, em grupo de 26 voluntários saudáveis de ambos os sexos, com administração de dose única, via oral, de 20 mg de citalopram ou de placebo, três horas antes da coleta das imagens, Murphy et al. (2009) utilizaram faces de medo e alegria para avaliar o efeito farmacológico sobre a resposta hemodinâmica da amígdala. As faces de medo, alegria e neutra foram apresentadas, em tempo subliminar de reconhecimento (17 ms), sobrepostas a faces neutras, apresentadas por 183 ms. Em outra tarefa utilizada no mesmo experimento, as faces de medo,

alegria e neutras foram apresentadas pelo tempo de 200 ms. Os autores encontraram efeito do escitalopram, reduzindo a intensidade da resposta hemodinâmica na amígdala direita à apresentação de faces de medo, em comparação a faces neutras ou de alegria.

Windischberger et al. (2010) realizaram estudo com IRMf, com o propósito de investigar possíveis diferenças na resposta hemodinâmica a faces de raiva, medo, tristeza, surpresa, asco e neutras sob efeito de escitalopram, comparado com citalopram e com placebo. Foram estudados 16 voluntários saudáveis em modelo triplo cruzado, onde cada participante recebeu escitalopram 10mg, citalopram 20mg ou placebo por 10 dias. Cada voluntário participou de três sessões de coleta de imagens, cada uma com droga diferente. A resposta hemodinâmica foi avaliada para a estimulação de todas as faces, conjuntamente. Os autores encontraram redução da resposta hemodinâmica na amígdala direita, tanto sob efeito do escitalopram, quanto do citalopram. O citalopram modulou positivamente a resposta hemodinâmica do giro temporal médio, o que não foi encontrado com o escitalopram. O escitalopram modulou negativamente a resposta hemodinâmica do giro frontal medial, e positivamente a do giro fusiforme direito e do giro parahipocampal esquerdo, quando comparado com o citalopram.

Ewbank et al., (2009), em um estudo com IRMf, investigaram a ativação de amígdala a faces de raiva e medo, comparando os níveis da resposta hemodinâmica quando o foco da atenção era a face com valência emocional, com aqueles de quando a atenção era voltada para uma imagem neutra, mas a face somente podia ser observada no campo de visão periférico. Estes autores também correlacionaram os níveis da resposta hemodinâmica com o nível de ansiedade apresentado pelos voluntários. Os achados do estudo apontaram para uma ambiguidade da resposta

hemodinâmica na amígdala, frente a faces de raiva e de medo. Enquanto para faces de raiva a resposta hemodinâmica da amígdala esquerda foi maior que para faces de medo, quando os voluntários olhavam diretamente para a face, o resultado foi o oposto quando a face era observada periféricamente, havendo maior resposta hemodinâmica da amígdala direita para as faces de medo. Em ambas as situações o aumento da resposta hemodinâmica correlacionou-se com os níveis de ansiedade dos voluntários.

## 2 Justificativa

A utilização de métodos de neuroimagem funcional combinados com desafios farmacológicos oferece uma nova possibilidade de compreensão do papel de neurotransmissores em vários transtornos mentais. O uso de neuroimagem para monitorar as respostas metabólicas ou o fluxo sanguíneo para testes provocativos farmacológicos pode ser um meio mais adequado para avaliar a responsividade serotoninérgica por regiões cerebrais.

O citalopram, um inibidor seletivo da recaptura de serotonina (ISRS) largamente utilizado na prática clínica, tem sido usado como desafio farmacológico nos estudos que envolvem manipulação das vias serotoninérgicas, devido à sua elevada seletividade e excelente perfil de tolerabilidade (SEIFRITZ et al., 1996; ATTENBURROW et al., 2001). Em estudo recente (NADEEM et al., 2004) demonstrou-se que o escitalopram, o isômero ativo do citalopram, apresentou propriedades semelhantes sobre as respostas neuroendócrinas mediadas pelas vias serotoninérgicas; a despeito de estudos prévios em animais indicarem uma potência maior de ação do escitalopram, em doses equivalentes (SANCHEZ et al., 2003; MORK et al., 2003)

Neste estudo associou-se o desafio farmacológico com a administração de escitalopram à Ressonância Magnética Funcional, avaliando o efeito do aumento agudo da função serotoninérgica sobre o desempenho em tarefa de ativação psicológica em voluntárias saudáveis. A hipótese a ser testada nesse estudo é a de que a capacidade de controle de impulso interfere no processamento de emoções e que a serotonina modularia essas respostas.

### 3 Objetivos

O objetivo geral deste estudo foi investigar os efeitos da administração aguda do escitalopram na modulação das ativações neurais provocadas pela tarefa *go/no go* e pela tarefa de reconhecimento implícito de expressões faciais em voluntários saudáveis e sua correlação com níveis de impulsividade, usando a técnica BOLD (*blood oxygen level dependent*) de ressonância magnética funcional.

Especificamente, pretendeu-se:

a) Verificar a resposta hemodinâmica de regiões cerebrais envolvidas no controle do impulso durante tarefa de inibição de comportamento motor (*go/no go*) em voluntárias saudáveis através da utilização de técnica de ressonância magnética funcional após a administração de escitalopram por via oral.

b) Verificar a resposta hemodinâmica de regiões cerebrais envolvidas no processamento de emoções de voluntárias saudáveis durante o reconhecimento implícito de expressões faciais, através da utilização de técnicas de Ressonância Magnética funcional e paradigmas específicos de ativação neuropsicológica após a administração de escitalopram por via oral.

c) Verificar o desempenho de voluntárias saudáveis no reconhecimento explícito de expressões faciais, considerando o tempo de resposta e frequência de reconhecimentos certos/errados após a administração de escitalopram por via oral.

d) Correlacionar os níveis de impulsividade com a resposta hemodinâmica das regiões cerebrais envolvidas no processamento de emoções, através da utilização de técnicas de ressonância magnética funcional.

## **4 Metodologia**

### **4.1 Participantes do estudo**

A amostra foi composta por 17 mulheres saudáveis, que foram avaliadas em modelo duplo-cego, placebo controlado, em ordem pseudo-randômica e em delineamento cruzado.

Foram incluídas mulheres com idade entre 18 e 45 anos, que não preencheram critérios diagnósticos para transtornos mentais atuais ou passados e não apresentavam nenhuma condição médica geral.

As voluntárias foram submetidas, inicialmente, a uma triagem para verificação de critérios mínimos de inclusão e exclusão previamente estabelecidos (apêndice 1). Posteriormente, foram submetidas à Entrevista Clínica Estruturada para DSM-IV versão clínica (SCID-IV-CV) traduzida e adaptada para o Português (DEL-BEN et al., 2001) para a exclusão de outros quadros psiquiátricos atuais, incluindo abuso ou dependência de substâncias, e responderam a um questionário desenvolvido localmente para excluir condições médicas gerais, uso de medicações atuais com alguma ação psicotrópica e contra-indicações para a realização da ressonância magnética (anexo 1). As voluntárias também foram submetidas à Entrevista Clínica Estruturada para o Eixo II do DSM-III-R (SCID-II-DSM-III-R) (DEL-BEN et al., 1996) para exclusão de transtornos de personalidade.

As voluntárias foram avaliadas com relação ao nível de impulsividade utilizando-se da *Barrat Impulsivity Scale* (BIS) versão 11 traduzida para o português (TAVARES, 2000).



A classe socioeconômica das voluntárias foi avaliada pelo Critério de Classificação Socioeconômica Brasil (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE EMPRESAS DE PESQUISA, 2003), baseado no Levantamento Socioeconômico de 2000. A dominância manual foi avaliada utilizando-se o Inventário de Dominância Manual de Edimburgo (OLDFIELD, 1971), traduzido e adaptado para o português.

#### **4.2 Ativação farmacológica**

O escitalopram é um inibidor seletivo de recaptção de serotonina (ISRS), largamente utilizado na clínica, devido aos seus efeitos antidepressivos e ansiolíticos, sendo uma droga segura, com baixa incidência de efeitos colaterais. No Brasil, é licenciado apenas para uso oral, em doses de 10 a 30 mg.

O escitalopram foi administrado por via oral, na dose de 20 mg, aguardando-se o período mínimo de duas horas para que se atingissem níveis plasmáticos adequados da droga. As cápsulas, contendo comprimidos de escitalopram de 20 mg do laboratório Lundbeck ou placebo, foram preparadas pela Divisão de Farmácia Industrial do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo e repartidas em dois lotes, A e B, cujo código de identificação foi aberto apenas ao final dos procedimentos. As cápsulas foram distribuídas nas sessões experimentais de maneira pseudo-randômica e em ordem balanceada. As voluntárias que receberam a cápsula A na primeira sessão, receberam a cápsula B na segunda sessão experimental e vice-versa, de forma que todas receberam placebo e escitalopram, sendo controles de si mesmas.

Constituíram-se, assim, dois grupos distintos de voluntárias: grupo 1 (PE), composto por dez voluntárias que receberam placebo na primeira sessão e escitalopram na segunda e grupo 2 (EP), composto por sete voluntárias que receberam escitalopram na primeira sessão e placebo na segunda sessão experimental.

Ao final da sessão experimental foi coletada uma amostra de sangue, com o intuito de medir os níveis séricos de escitalopram. Esta mensuração foi realizada no Departamento de Análises Clínicas Toxicológicas e Bromatológicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – USP.

### **4.3 Aquisição de neuroimagens**

As imagens estruturais e funcionais foram adquiridas no Centro de Ciências das Imagens e Física Médica da FMRP-USP, utilizando aparelho de Ressonância Magnética Siemens, modelo *Magneton Vision*, de 1.5 Tesla, com bobina de cabeça, quadratura e polarização circular. O aparelho estava em atividade regular no HC-FMRP-USP – Serviço de Radiodiagnóstico em condições normais de funcionamento com manutenção periódica.

Todas as voluntárias foram avaliadas por exames estruturais padronizados (imagens ponderadas em T1) para a exclusão de patologias incidentais, com duração de aproximadamente sete minutos no total. Estas imagens foram avaliadas por radiologista experiente, visando excluir a ocorrência de anormalidades estruturais.

A aquisição de imagens de ressonância magnética funcional (IRMf) foi feita durante a realização da tarefa de ativação neuropsicológica (detalhadas a seguir) com o objetivo de

avaliar os efeitos do escitalopram nas ativações neurais provocadas pela tarefa e de comparar as áreas de ativação entre a administração de escitalopram ou placebo.

As imagens funcionais foram adquiridas com seqüências EPI (*Echo Planar Imaging*) com os seguintes parâmetros: TR/TE – 5000/60 ms, ângulo – 90°, FOV – 220 mm, largura da fatia – 6mm, número de fatias – 16, matriz 64 x 64. Para a superposição sobre imagens de alta resolução T1, foram utilizados os seguintes parâmetros: TR/TE – 9,7/4,0 ms, ângulo – 12°, FOV – 256 mm, largura da fatia – 6mm, matriz 256 x 256, cobrindo ambos os hemisférios cerebrais, em seqüências do tipo gradiente *echo*, MPR.

Durante a aquisição de neuroimagens foram apresentadas duas tarefas, em desenho de bloco, que serão detalhadas a seguir.

#### **4.4 Paradigmas de estímulo emocional**

Durante a aquisição das imagens foram realizadas duas tarefas, a tarefa *go/no go* e a tarefa de reconhecimento implícito de expressões faciais. Os exames foram conduzidos pela equipe de operadores da RM, psiquiatras, e físicos envolvidos no desenvolvimento deste projeto.

Na tarefa *go/no go* foram apresentadas letras em ordem aleatória, e as voluntárias foram solicitadas a apertar um botão, posicionado ao alcance da mão, a cada visualização de uma nova letra, à exceção da letra “V”. A figura 4.1 representa esquematicamente a apresentação das letras na tarefa *go/ no go*. A tarefa *go/no go* foi proposta em desenho de bloco sendo apresentados nove blocos de nove

volumes, sendo cinco blocos compostos por várias letras, exceto a letra “V” (blocos “go”) e quatro blocos compostos com várias letras, sendo 50% de letras “V” (blocos “no-go”). Cada bloco teve a duração de 45 segundos.

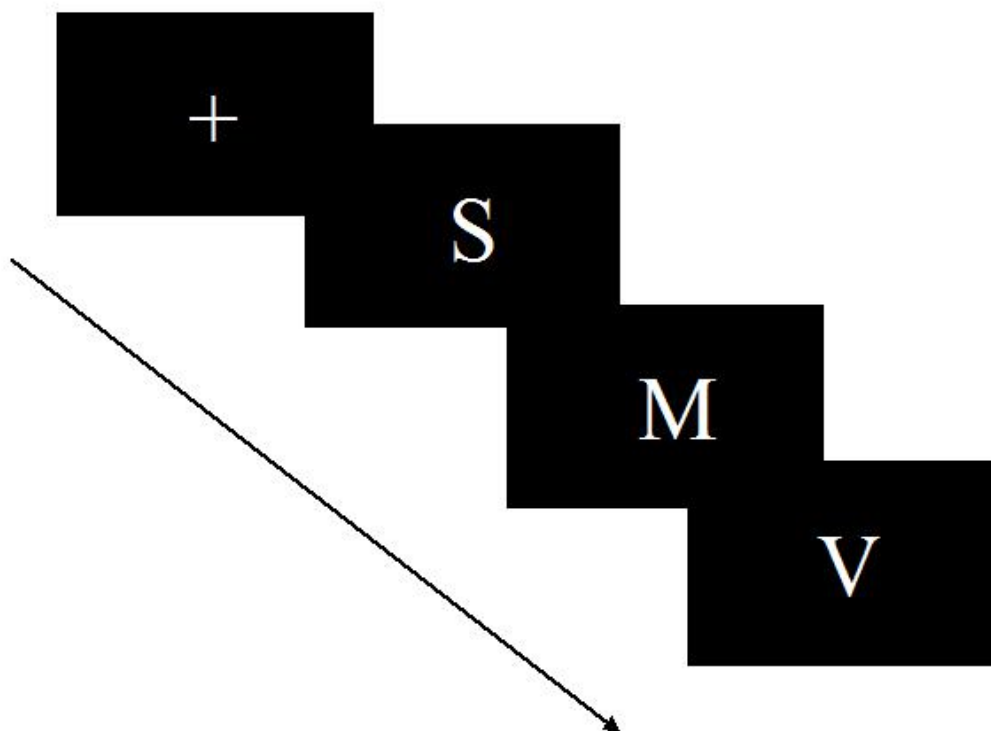


Figura 4.1 Representação esquemática da apresentação aleatória de letras na tarefa go/no go.

Na tarefa de reconhecimento implícito de expressões faciais, também em desenho de bloco, foram apresentadas fotos de atores representando diferentes expressões emocionais, provenientes do *Pictures of Facial Affect Series* (EKMAN e FRIESEN 1976). Seis emoções foram incluídas nesta tarefa: neutra (A), raiva (B), medo (C), asco (D), tristeza (E) e alegria (F), que foram apresentadas aleatoriamente segundo delineamento ABABABABA, ACACACACA, ADADADADA,

AEAEAEAEA, AFAFAFABA, com cada bloco durando 30 segundos. Para todos os blocos, as participantes apenas foram solicitadas a definir o sexo das pessoas nas fotos apertando um botão quando visualizada uma foto masculina, não sendo feita nenhuma pergunta específica a respeito das emoções representadas. A tarefa teve duração total de 22,5 minutos. A figura 4.2 apresenta exemplos de emoções utilizadas para a realização desta tarefa.

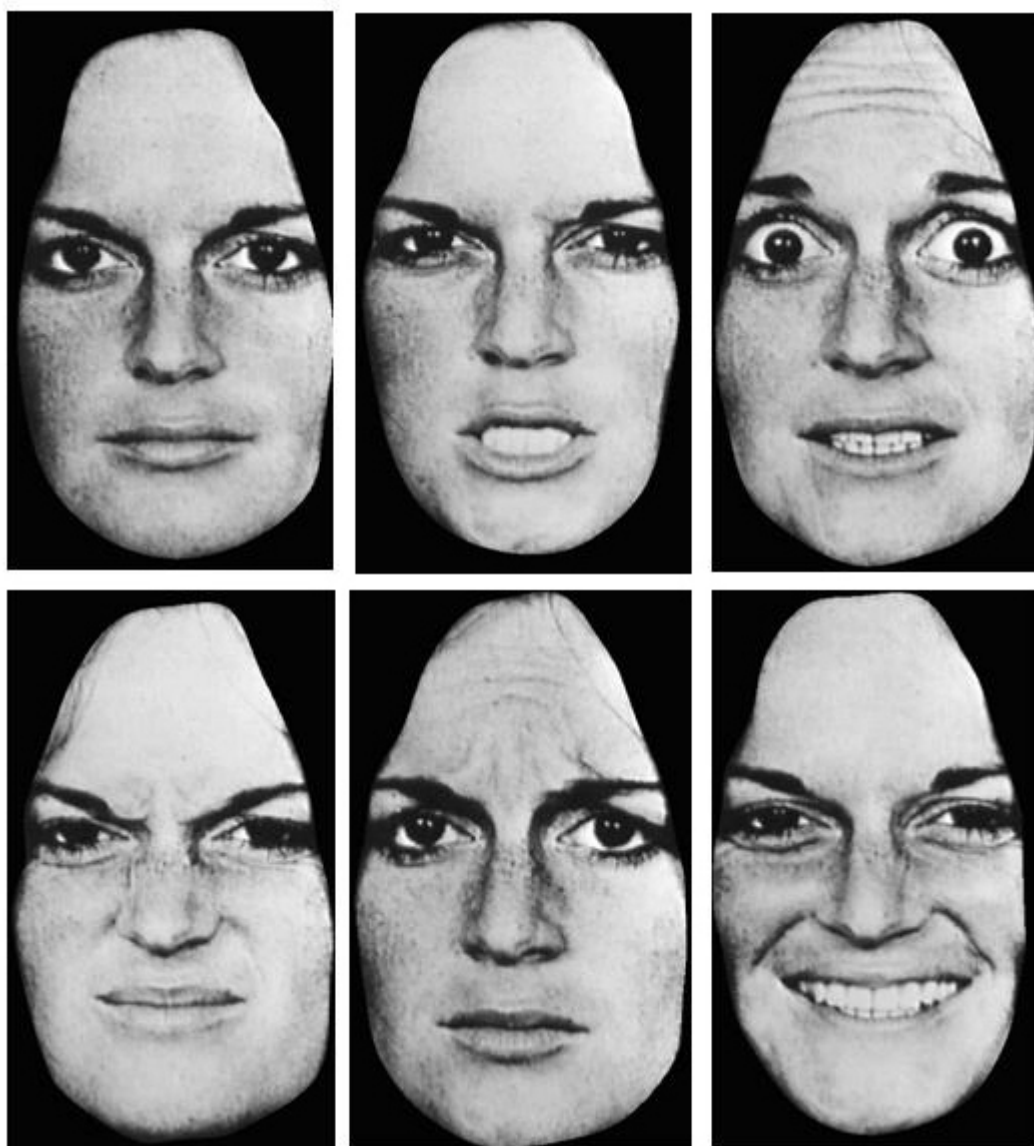


Figura 4.2: exemplos de emoções representadas em fotos, extraídas do *Pictures of Facial Affect* (Ekman e Friesen, 1976), utilizadas na tarefa de reconhecimento implícito de expressões emocionais.

Imediatamente após o procedimento dentro do aparelho de ressonância magnética, foi realizada a tarefa de reconhecimento explícito de expressões faciais desenvolvida na Unidade de Neurociências e Psiquiatria da Universidade de Manchester, do Reino Unido. Esta tarefa também consiste na apresentação de fotos de atores do *Pictures of Facial Affect Series* (EKMAN; FRIESEN 1976), mas nesse caso foi solicitado às voluntárias que discriminassem a expressão emocional representada, para cada foto apresentada sucessivamente na tela do computador. As voluntárias deveriam pressionar uma das teclas, previamente identificadas no teclado do computador, com sete emoções: neutra, alegria, tristeza, medo, raiva, asco e surpresa. Nesta tarefa as expressões faciais foram digitalmente modificadas, de maneira que a intensidade da emoção para cada expressão variou de 10 a 100%. Para cada emoção, foram apresentadas 40 faces, sendo quatro para cada gradação (duas faces do sexo masculino e duas do sexo feminino). As fotos foram apresentadas durante 500 ms, com intervalo de 4.500 ms entre cada estímulo, caracterizado pela apresentação de uma tela branca. Em uma planilha específica do próprio programa pelo qual a tarefa foi apresentada foram registrados o tempo de resposta e a ocorrência de erro ou acerto para cada foto apresentada.

A figura 4.3 apresenta exemplos das fotos digitalmente modificadas utilizadas na tarefa.

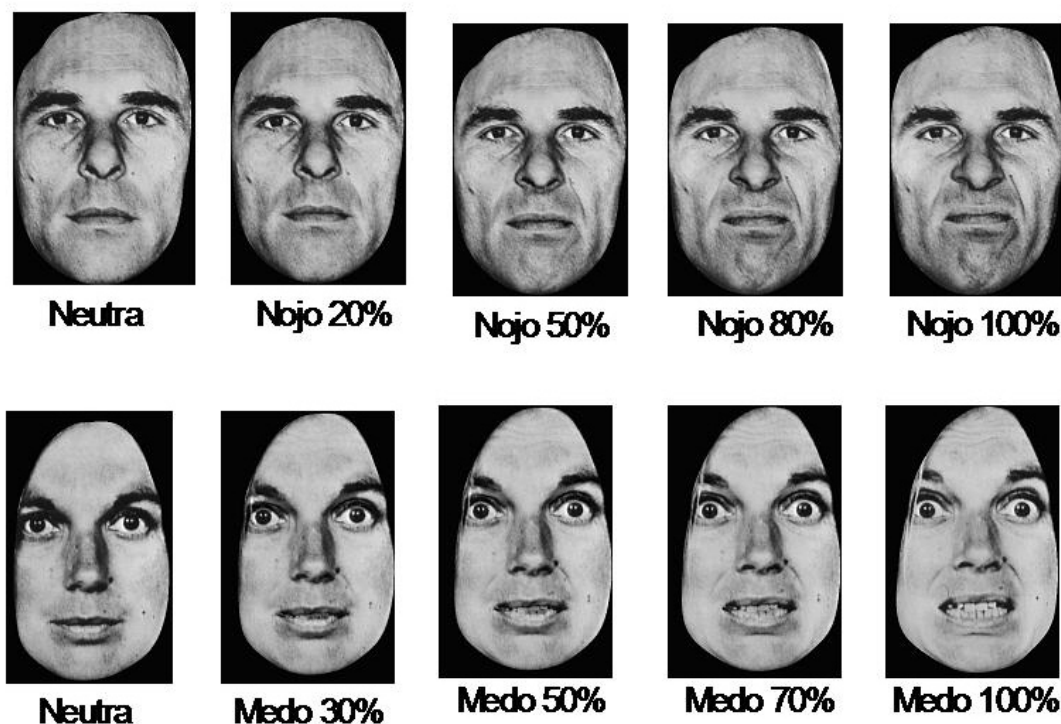


Figura 4.3: representação de fotos extraídas do *Pictures of Facial Affect* (Ekman e Friesen, 1976), digitalmente modificadas, com diferentes intensidades de emoção.

#### 4.5 Medidas subjetivas

Para a avaliação de medidas subjetivas foram utilizados dois instrumentos auto-aplicáveis: a Escala Analógica Visual do Humor (VAMS) e a Escala de Sintomas Somáticos (ESS). A VAMS, desenvolvida por Norris (1971) e traduzida e adaptada para o Português por Zuardi e Karniol (1981), é constituída de 16 itens, compostos por dois adjetivos antônimos, separados entre si por uma linha de 100 mm. As voluntárias deviam marcar com um traço vertical o ponto que melhor descreve como ela estava se sentindo naquele momento, em comparação com o seu estado habitual, que corresponde ao ponto central da linha. A escala é dividida em 4 fatores, determinados por análise fatorial (ZUARDI et al., 1993): fatores ansiedade; sedação; prejuízo cognitivo e desconforto. A

ESS consiste de 21 itens, compostos por queixas físicas relacionadas à ansiedade, com seis níveis de respostas possíveis (nada, muito pouco, pouco, moderadamente, muito, extremamente). Este instrumento tem sido utilizado em estudos com psicofármacos (ZUARDI et al., 1993; HETEM et al., 1996).

Antes do início de cada sessão experimental, as voluntárias foram treinadas para o preenchimento destes instrumentos de avaliação.

#### 4.6 Procedimentos

Por se tratar de delineamento cruzado, as voluntárias foram submetidas a duas sessões experimentais, com procedimentos idênticos e com um intervalo mínimo de duas semanas entre a primeira e a segunda sessão experimental. Os procedimentos executados ao longo da sessão experimental estão representados no quadro 4.1.

Quadro 4.1 - Procedimentos executados durante a sessão experimental.

Tempo previsto	Duração (em minutos)	Procedimento
0:00	5	<input type="checkbox"/> Admissão
0:05	5	<input type="checkbox"/> Instruções gerais sobre os procedimentos
0:15	10	<input type="checkbox"/> Repouso
0:25	5	<input type="checkbox"/> VAMS/ESS
0:30	0	<input type="checkbox"/> Ingestão da droga
0:30	1:40	<input type="checkbox"/> Repouso
2:10	5	<input type="checkbox"/> Instruções padronizadas – tarefa na RM
2:15	5	<input type="checkbox"/> Checagem de itens metálicos
2:20	5	<input type="checkbox"/> VAMS/ESS
2:25	5	<input type="checkbox"/> Posicionamento na RM
2:30	7	<input type="checkbox"/> Tarefa Go/NoGo
2:37	25	<input type="checkbox"/> Reconhecimento implícito de expressões faciais
3:02	7	<input type="checkbox"/> RM estrutural
3:09	5	<input type="checkbox"/> Saída da RM
3:14	5	<input type="checkbox"/> VAMS/ESS
3:19	30	<input type="checkbox"/> Reconhecimento explícito de expressões faciais
3:49	5	<input type="checkbox"/> VAMS/ESS
3:54	5	<input type="checkbox"/> Coleta de sangue

VAMS/ESS: escalas de auto-avaliação; RM: ressonância magnética.



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

Ao chegar, as voluntárias preenchiam as escalas subjetivas de ansiedade – VAMS e ESS, que foram consideradas as medidas iniciais, e recebiam instruções gerais sobre os procedimentos a serem realizados durante a sessão. Estas informações já haviam sido fornecidas no processo de seleção e as dúvidas eram esclarecidas. Em seguida, permaneciam em repouso por cerca de 20 minutos, para habituação ao local e redução da ansiedade inicial, sendo então solicitado novamente o preenchimento das escalas VAMS e ESS. Estas foram consideradas as medidas basais.

Logo após o preenchimento das escalas, as voluntárias eram solicitadas a ingerir a cápsula contendo escitalopram 20 mg ou placebo, e permaneciam em repouso por duas horas, para que se atingisse o pico plasmático da droga. Neste período, era facultada a leitura de jornais e revistas, com a recomendação de que não adormecessem. Ao final do período de repouso, era solicitado novo preenchimento das escalas VAMS e ESS, (medidas pré-RMf), com o intuito de se avaliar possíveis efeitos da droga em estados subjetivos, independentemente da tarefa. Imediatamente após a realização do scanner (medidas pós-RMf), as escalas (VAMS e ESS) eram novamente preenchidas e, em seguida, iniciava-se a tarefa de reconhecimento de expressões faciais. As voluntárias recebiam as instruções para a tarefa e tinham três blocos de testes para se habituarem, antes de iniciar o registro do desempenho.

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

#### 4.7 Análise das imagens

Os dados de ressonância magnética funcional foram analisados utilizando-se o pacote estatístico SPM5 (*Statistical Parametric Mapping* versão de 2005, *The Wellcome Department of Cognitive Neurology*, London, UK; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>), com modelo de efeitos randômicos. Na etapa de pré-processamento, as imagens foram realinhadas para correção de movimento, utilizando-se a primeira imagem adquirida como referência. As imagens foram também normalizadas espacialmente utilizando-se o modelo do *Montreal Neurological Institute* (MNI) (ASHBURNER; FRISTON, 2005; FRISTON *et al.*, 2007). Em seguida, as imagens foram suavizadas com a utilização de um filtro Gaussiano de 10 mm, para facilitar a avaliação inter-sujeitos.

Após o pré-processamento, a análise de primeiro nível foi efetuada nas imagens de cada participante, utilizando-se do método GLM (*General Linear Model*) em delineamento de bloco, para modelar as mudanças de sinal BOLD (*Blood Oxygenation Level-Dependent*). Os mapas estatísticos obtidos desta análise foram combinados em análise de segundo nível, usando-se ANOVA de uma via para se investigar o efeito principal da tarefa. Este efeito principal foi utilizado como máscara de inclusão, para examinar as regiões que, além de mostrarem resposta à tarefa, também mostravam modulação significativa da droga com relação ao placebo (ou

seja, interação entre tarefa e droga nas áreas selecionadas pela máscara de inclusão para o efeito principal da tarefa). Esse recurso foi utilizado, tendo-se em vista que podem ocorrer modulações pela droga da resposta hemodinâmica em áreas diferentes daquelas onde ocorreu o efeito principal da tarefa, o que tornaria difícil a interpretação do significado funcional do achado.

Pelo uso de contrastes no GLM, as respostas hemodinâmicas estimadas nos blocos controle foram subtraídas das respostas obtidas durante os blocos de ativação, revelando as áreas onde houve modulação do sinal associado com o desempenho na tarefa, independentemente do tratamento farmacológico. As comparações efetuadas foram *no go* menos *go* e faces com expressão emocional menos faces com expressão neutra. Nas áreas mostrando efeito principal da tarefa, as respostas hemodinâmicas ao placebo foram subtraídas das respostas sob efeito do escitalopram, para identificar as áreas onde o escitalopram aumentou a resposta hemodinâmica à tarefa. A subtração em sentido contrário foi efetuada para identificar as áreas onde o escitalopram atenuou a resposta hemodinâmica à tarefa. Os mapas estatísticos foram analisados com nível de significância de  $p < 0,05$  ( $Z > 3,09$ ), sendo que somente foram considerados agrupamentos de 10 ou mais vóxeis contíguos.

Foi realizada também uma análise de covariância entre a modulação farmacológica da resposta hemodinâmica (nível do sinal BOLD) às expressões faciais com o escore total que cada voluntária pontuou na BIS (*Barrat Impulsivity Scale*), para comparação entre as áreas de ativação sob efeito do escitalopram e sob placebo, utilizando-se o teste *t* pareado. Esta análise foi realizada considerando-se como região de interesse (ROI) o giro frontal inferior, o giro frontal médio, a ínsula, o cíngulo anterior, a amígdala, o hipocampo, o caudato e o putâmen. Estas áreas foram escolhidas levando-se em consideração estudos anteriores que

demonstraram envolvimento destas regiões cerebrais com controle da impulsividade e modulação do sistema serotoninérgico. Os mapas estatísticos foram analisados com nível de significância de  $p < 0,05$  ( $Z > 3,09$ ), sendo que somente foram considerados agrupamentos de 10 ou mais vóxeis contíguos.

#### **4.8 Análise de dados subjetivos e comportamentais**

Os dados foram analisados utilizando-se o pacote estatístico SPSS versão 16.0.

Os quatro fatores da VAMS e o escore total da ESS foram analisados através da ANOVA de medidas repetidas (Huynh-Feldt). Foram considerados os fatores: tratamento (placebo ou escitalopram) e fases da sessão experimental (inicial, basal, pré-RMf 1, pós-RMf 2 e final).

Para a análise do desempenho na tarefa de reconhecimento explícito de expressões faciais foi inicialmente calculada a área sob a curva (*area under the curve*, AUC) das porcentagens de respostas corretas para cada nível de intensidade de emoção (10 níveis), para cada emoção, para ambos os sexos e para ambos os tratamentos, como um índice individual de precisão na tarefa. O desempenho das voluntárias na tarefa foi analisado por meio de ANOVA de medidas repetidas (Huynh-Feldt), sendo considerados como fatores intra-sujeito a emoção (raiva, asco, medo, tristeza, surpresa e alegria) e o sexo da face (feminino e masculino), e o tratamento como fator entre-sujeitos. Uma análise preliminar para avaliar possíveis efeitos da repetição das sessões experimentais foi efetuada considerando o fator ordem da administração do tratamento. Interações significativas foram avaliadas por

meio do teste ANOVA de medidas repetidas para cada emoção. Uma MANCOVA de medidas repetidas também foi aplicada, tendo como covariado os escores totais da BIS.

#### 4.9 Dosagem plasmática do escitalopram

As concentrações plasmáticas de escitalopram foram analisadas pela cromatografia líquida de espectrometria de massa *liquid chromatography-tandem mass spectrometry* (LC-MS/MS) conforme descrito por Rocha *et al.* (2007). As análises foram realizadas numa coluna quiral Chiralcel® OD-R (tamanho da partícula: 10µm, 250 x 4.6 mm; Chiral Technologies, Exton, PA) com uma fase móvel consistindo de acetonitrato, metanol e água (30:30:40, v/v/v) contendo 0,05% de dietilamina. Para a análise, 1 ml de plasma foi suplementado com 25 µl de mistura padrão (pindolol na concentração de 5 µg/ml de metanol, Novartis, Suíça), 100 µl de 1 M de hidróxido de sódio, 200 mg de sódio clorado, e 5 ml de álcool tolueno isoamil (9:1,v/v) e após ser misturado por 30 minutos foi centrifugado a 2000g por 10 minutos. A fase orgânica foi transferida para tubos cônicos e evaporada até sua secagem num sistema de evaporação a vácuo (RCT90 e RC10.22, Jouan AS, St. Herblain, França) sob a temperatura de 25° C. Os resíduos foram resuspenso em 100 µl da fase móvel e 100 µl de hexano, misturados por 30 segundos e centrifugados por 1 minuto, e 60 µl da fase aquosa foi injetada na coluna cromatográfica. Todos os procedimentos analíticos foram realizados sob luz amarela devido à fotossensibilidade do citalopram. O efeito de matriz foi praticamente

ausente. A recuperação foi maior que 85%. O limite de quantificação foi 0,1 ng/ml, e a linearidade foi observada acima de 500 ng/ml de plasma. Os coeficientes de variação e os erros relativos obtidos, respectivamente, nos estudos de precisão intra e entre-ensaios foram menores que 15%.

#### **4.10 Aspectos éticos**

O presente estudo foi aprovado pela Comissão de Normas Éticas Regulamentares do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (processo nº 5515/2006, anexo 2).

As participantes que preencheram os critérios necessários para constituir a amostra do estudo foram convidadas a participar da pesquisa, sendo esta participação absolutamente voluntária. Foi assegurado às voluntárias, no momento do convite, que, caso não quisessem participar do estudo, tal decisão não traria nenhum tipo de prejuízo para elas, bem como houve total liberdade para retirar seu consentimento, a qualquer momento no transcorrer da pesquisa, e deixar de participar do estudo.

Para todas as voluntárias, foi lido o termo de consentimento informado (anexo 3), fornecendo informações sobre a justificativa, objetivos, procedimentos, riscos e benefícios do estudo ao qual estavam sendo convidadas a participar. Somente foram aceitas no estudo as voluntárias que assinaram o termo de consentimento informado.

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

As participantes foram instruídas a respeito dos possíveis efeitos colaterais do escitalopram. Todas as sessões experimentais foram acompanhadas por um médico psiquiatra.

## 5 Resultados

### 5.1 Participantes

A amostra foi composta por 17 voluntárias com idades entre 20 e 44 anos (média = 27 anos, mediana = 26 anos, desvio padrão = 5,74).

Com relação à classe socioeconômica, cinco voluntárias eram da classe A2, uma da classe B1, seis da classe B2 e cinco da classe C (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE EMPRESAS DE PESQUISA, 2003). Todas as voluntárias apresentavam nível de escolaridade superior, completo ou incompleto, e todas apresentavam dominância manual à direita.

### 5.2 Medidas subjetivas

Com relação aos níveis de impulsividade, a média dos escores das voluntárias nas sub-escalas da *Barrat Impulsivity Scale* (BIS) foi: falta de planejamento 11,82 (dp 4,25), impulsividade motora 11,41 (dp 7,47) e impulsividade cognitiva 10,29 (dp 4,27). A média do escore total da BIS foi de 33,53 (dp 13,56). Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos de tratamento no escore total da BIS [ $F(1,17) = 3,21$ ;  $p = 0,920$ ] ou nos subfatores impulsividade motora [ $F(1,17) = 0,35$ ;  $p$



= 0,565], impulsividade cognitiva [ $F(1,17) = 0,02$ ;  $p = 0,898$ ] e impulsividade por falta de planejamento [ $F(1,17) = 0,20$ ;  $p = 0,663$ ].

Com relação aos quatro fatores da VAMS, observamos que os grupos não diferiram quanto às medidas subjetivas de ansiedade (figura 5.2.1) [fator tratamento  $F(1,15) = 2,26$ ;  $p = 0,15$ ; interação entre fases e tratamento  $F(4,56) = 1,58$ ;  $p = 0,20$ ] e desconforto (figura 5.2.2) [fator tratamento  $F(1,15) = 2,0$ ;  $p = 0,18$ ; interação entre fases e tratamento  $F(4,55) = 0,95$ ;  $p = 0,44$ ]. Na sub-escala prejuízo cognitivo (figura 5.2.3), as voluntárias sob efeito de escitalopram observaram diferença estatisticamente significativa com maior prejuízo na medida ao final da sessão [fator tratamento  $F(1,15) = 1,68$ ;  $p = 0,22$ ; interação entre fases e tratamento  $F(4,60) = 4,17$ ;  $p = 0,005$ ].

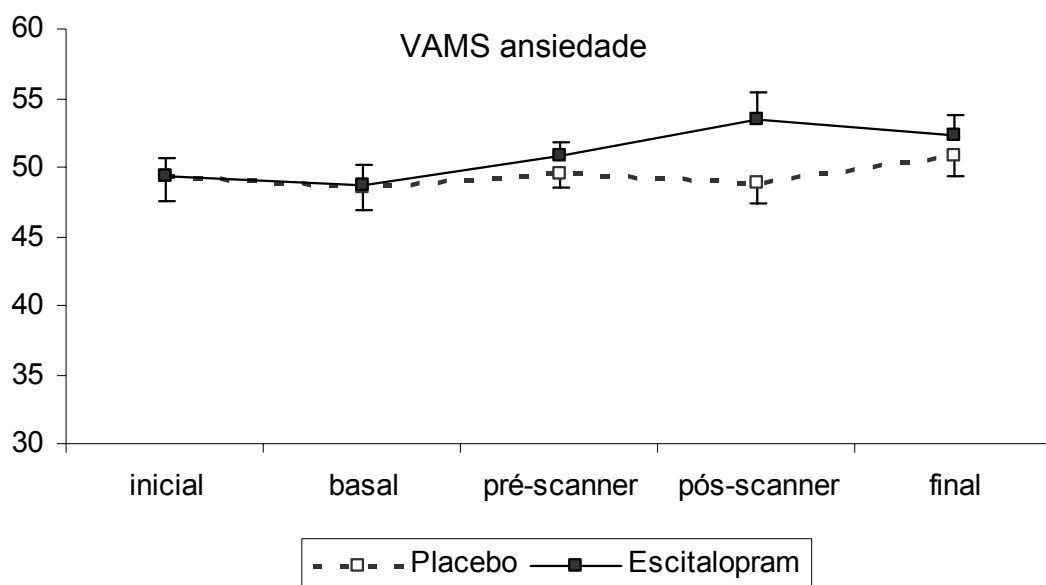


Figura 5.2.1. Média e erro padrão da média do fator ansiedade da VAMS em 17 voluntárias saudáveis após uso de placebo ou de 20 mg de escitalopram, em delineamento cruzado, durante os procedimentos de realização de neuroimagem e de tarefa comportamental.

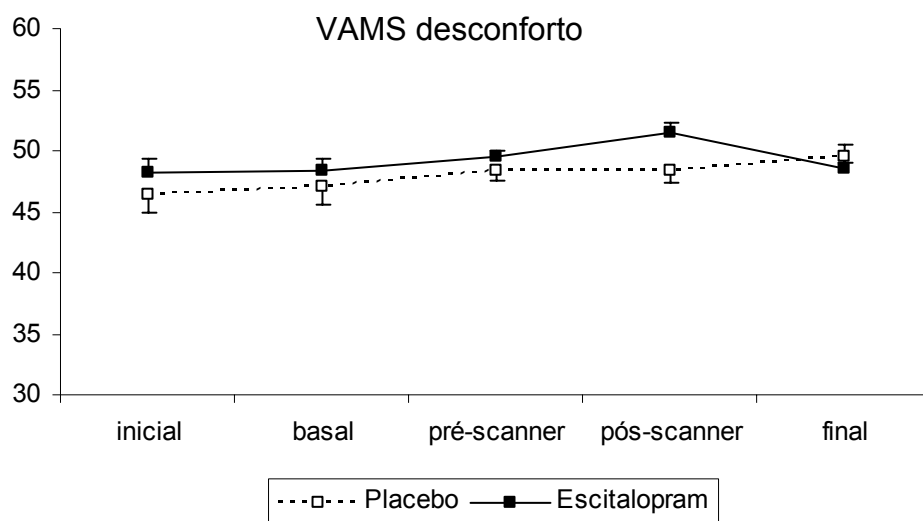


Figura 5.2.2. Média e erro da padrão da média do fator desconforto da VAMS em 17 voluntárias saudáveis após uso de placebo ou de 20 mg de escitalopram, em delineamento cruzado, durante os procedimentos de realização de neuroimagem e de tarefa comportamental.

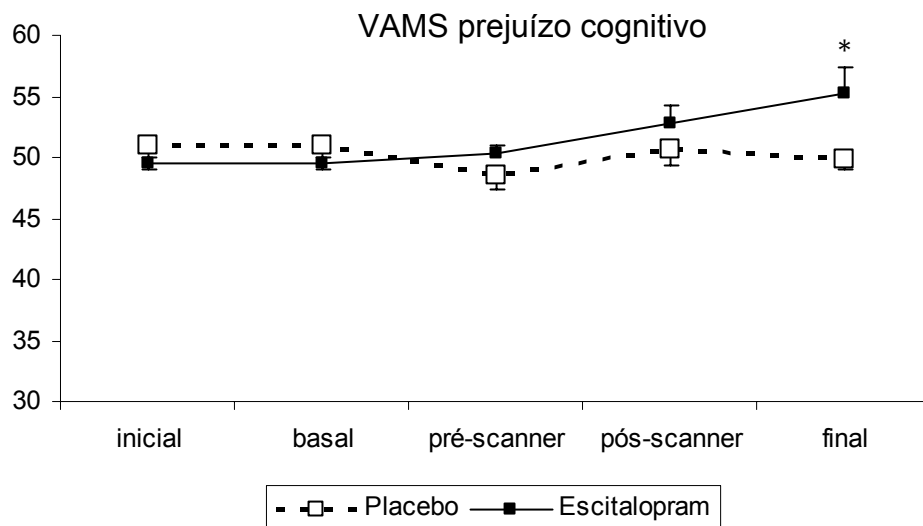


Figura 5.2.3. Média e erro padrão da média do fator prejuízo cognitivo da VAMS em 17 voluntárias saudáveis após uso de placebo ou de 20 mg de escitalopram, em delineamento cruzado, durante os procedimentos de realização de neuroimagem e de tarefa comportamental. O asterisco mostra diferença estatisticamente significativa com  $p < 0,05$ .

Sob efeito do escitalopram as voluntárias reportaram mais sedação durante toda a sessão, medidas pela VAMS (figura 5.2.4) [fator tratamento  $F(1,15) = 15,71$ ;  $p = 0,001$ ], independentemente da fase da sessão experimental [interação entre fases e tratamento  $F(6,60) = 0,47$ ;  $p = 0,76$ ].

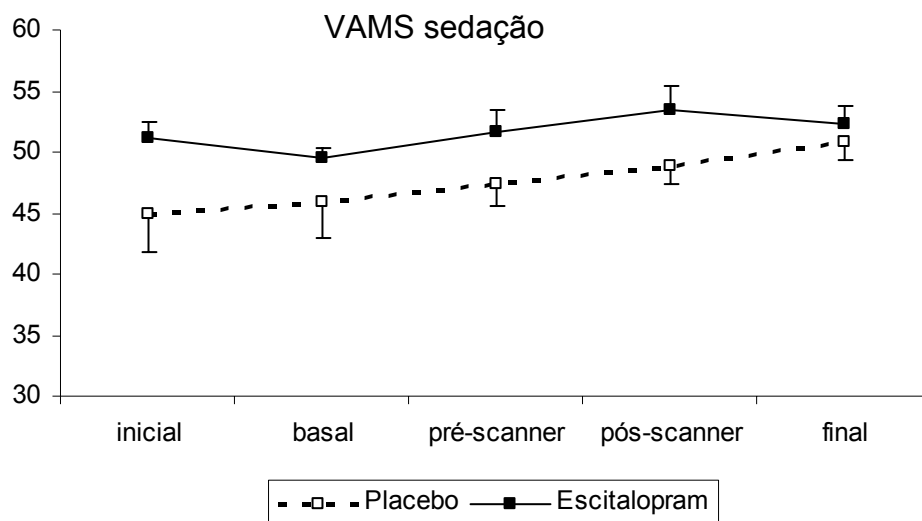


Figura 5.2.4. Média e erro padrão da média do fator sedação mental da VAMS em 17 voluntárias saudáveis após uso de placebo ou de 20 mg de escitalopram, em delineamento cruzado, durante os procedimentos de realização de neuroimagem e de tarefa comportamental.

Com relação às queixas somáticas medidas pela Escala de Sintomas Somáticos, observamos que o fator tratamento apresentou uma tendência à significância estatística [ $F(1,15) = 3,58$ ;  $p = 0,08$ ], com fator fases de tratamento estatisticamente significativa [ $F(2,30) = 11,28$ ;  $p = 0,0002$ ], porém sem interação tratamento versus fases [ $F(2,33) = 1,32$ ;  $p = 0,28$ ]. Estes achados mostram um aumento das queixas somáticas em ambos os grupos principalmente a partir da medida pré-RMf. Os valores da Escala de Sintomas Somáticos estão apresentados na figura 5.2.5.

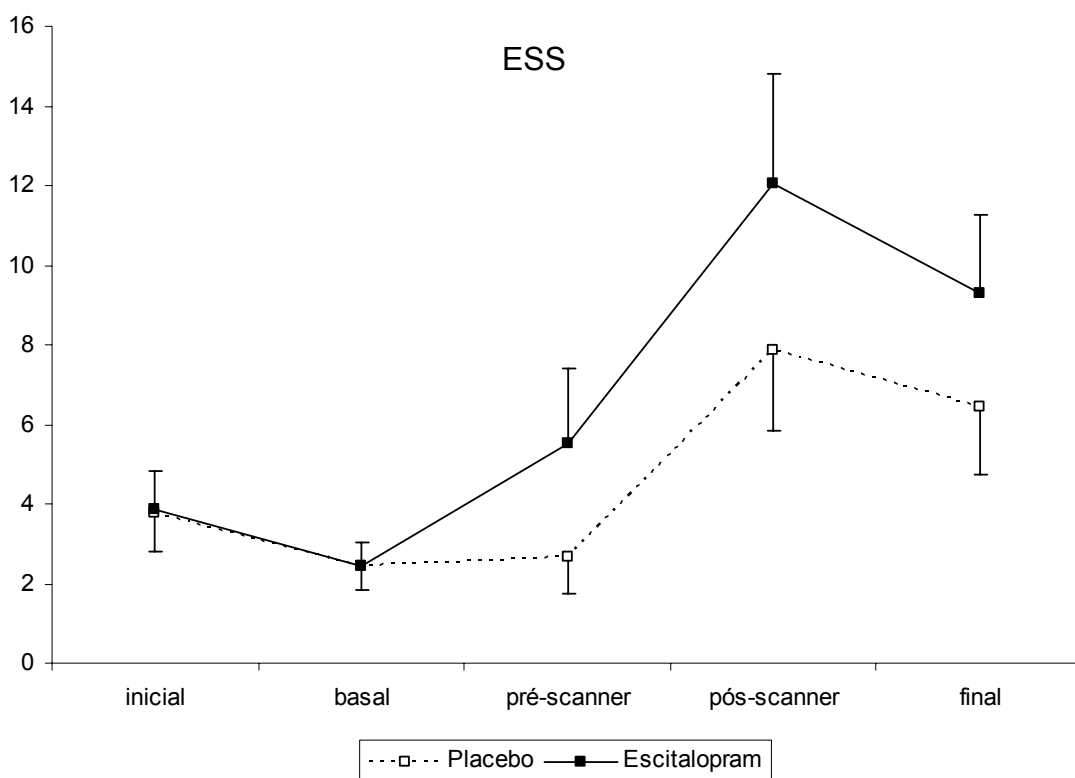


Figura 5.2.5. Média e erro padrão da média da Escala de Sintomas Somáticos em 17 voluntárias saudáveis após uso de placebo ou de 20 mg de escitalopram, em delineamento cruzado, durante os procedimentos de realização de neuroimagem e de tarefa comportamental.

### 5.3 Níveis séricos de escitalopram

Ao final da sessão experimental as voluntárias tiveram uma amostra de sangue coletada para dosagem de escitalopram. A média das dosagens de escitalopram foi de 26,3 ng/ml com desvio padrão de 10,6, variando de 8,8 a 48,3 ng/ml.

## 5.4 Ressonância magnética funcional

### 5.4.1 Efeito principal da tarefa *go/no go* e modulação farmacológica

A tabela 5.4.1 mostra as áreas de reposta hemodinâmica relacionadas à realização da tarefa *go/no go*. Como efeito principal da tarefa obtivemos ativação do giro frontal inferior (córtex frontal dorsolateral – BA 9) e ínsula (BA 13) direitos e giro temporal superior bilateralmente. Observamos que o escitalopram não modulou as respostas hemodinâmicas desta tarefa.

Tabela 5.4.1: áreas de ativação máxima de vóxeis onde a resposta hemodinâmica esteve relacionada à tarefa *go/no go*. Os mapas estatísticos foram delimitados com  $p < 0,05$  e o efeito principal da tarefa com  $p < 0,05$ ,  $Z > 3,09$ .

Região	BA	Esq-dir	Efeito principal da tarefa			
			coordenadas MNI			valor de Z
			x	y	z	
Ínsula	13	D	49	-39	26	4,81
Giro temporal superior	22	D	56	-42	7	3,98
Giro frontal inferior	9	D	42	11	26	3,72
Giro temporal superior	39	E	-53	-56	13	3,7

BA - Área de Brodman; MNI - Montreal Neurologic Institute

### 5.4.2 Efeito principal da tarefa de reconhecimento implícito de expressões faciais e modulação farmacológica

A exposição das voluntárias às faces de raiva, quando comparada à exposição às faces neutras provocou modulação positiva da resposta hemodinâmica no córtex

orbitofrontal (BA 47) e giro parahipocampal direito (BA 36), no giro fusiforme bilateralmente (BA 37) e no giro pós-central esquerdo (BA 3). A administração do escitalopram provocou uma modulação positiva da resposta hemodinâmica observada no giro fusiforme esquerdo e no giro parahipocampal direito (tabela 5.4.2 e figura 5.4.2).

Tabela 5.4.2 - Áreas de ativação máxima de vóxeis onde a resposta hemodinâmica esteve significativamente relacionada ao reconhecimento implícito de faces de raiva, comparado ao reconhecimento de faces neutras. Os mapas estatísticos foram delimitados com  $p < 0,05$ , e o efeito principal da tarefa com  $p < 0,05$ ,  $Z > 3,09$ .

Região	BA	Esq-dir	Efeito principal da tarefa				Interação entre escitalopram e tarefa					
			coordenadas MNI			valor de Z	Ativação	BA	x	y	z	valor de Z
Giro frontal inferior	47	D	49	28	0	4,79						
Giro fusiforme	37	E	-39	-49	-20	3,96	↑	37	-42	-56	-20	3,45
Giro fusiforme	37	D	32	-49	-13	3,52						
Giro parahipocampal	36	D	21	-39	-13	3,22	↑	36	21	-39	-13	3,22
Giro pós-central	3	E	-42	-32	59	3,21						

BA - Área de Brodman; MNI - Montreal Neurologic Institute

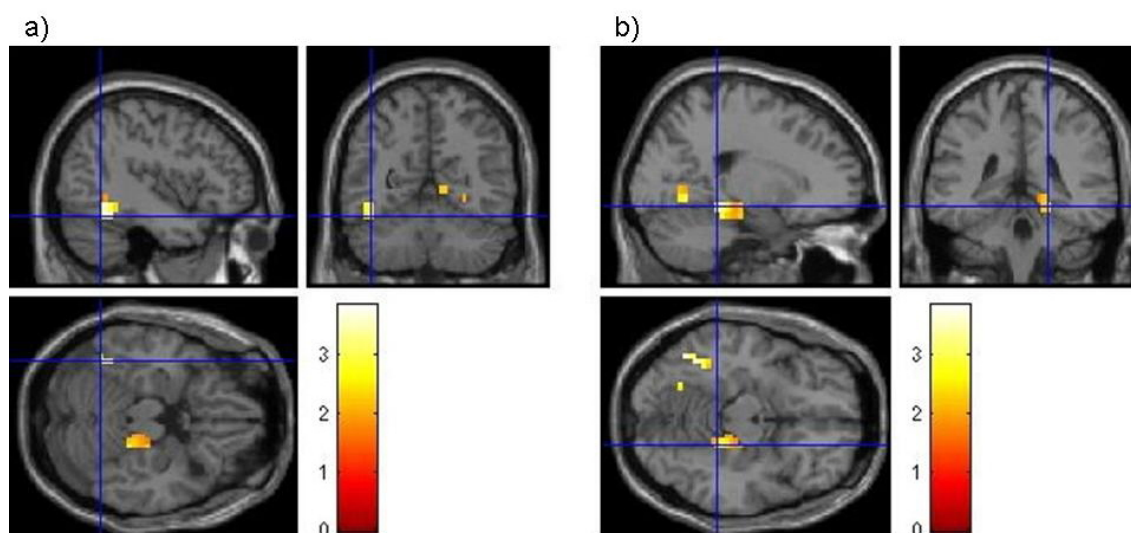


Figura 5.4.2: Mapa estatístico das áreas ativadas em resposta ao estímulo visual de faces de raiva sobreposto a uma imagem de alta resolução. Áreas de ativação máxima de vóxeis em: a) giro fusiforme esquerdo (BA37) e b) giro parahipocampal direito (BA36), sob efeito de escitalopram  $>$  placebo,  $p < 0,05$ .

Quando as voluntárias foram expostas ao reconhecimento implícito de faces de asco, observou-se uma modulação positiva da resposta hemodinâmica em giro occipital médio bilateralmente (BA 18 e 19) e occipital inferior direito (BA 19), giro fusiforme esquerdo (BA 37), giro frontal médio direito (córtex pré-frontal dorsolateral - BA 9) e giro frontal inferior bilateralmente (área de Broca - BA 45). Quando avaliamos o efeito da modulação do escitalopram nesta tarefa, observamos aumento da ativação da resposta hemodinâmica em giro frontal inferior bilateralmente (área de Broca - BA 45) e em giro frontal médio direito (córtex pré-frontal dorsolateral - BA 9) (tabela 5.4.3. e figura 5.4.3).

Tabela 5.4.3: áreas de ativação máxima de vóxeis onde a resposta hemodinâmica esteve relacionada ao reconhecimento implícito de faces de asco comparado ao reconhecimento de faces neutras. Os mapas estatísticos foram delimitados com  $p < 0,05$  e o efeito principal da tarefa com  $p < 0,05$ ,  $Z > 3,09$ .

Região	BA	Esq-dir	Efeito principal da tarefa				Interação entre escitalopram e tarefa					
			coordenadas MNI			valor de Z	Ativação	BA	coordenadas MNI			valor de Z
x	y	z	x	y	z							
Giro occipital médio	18	E	-32	-91	-7	5,11						
Giro occipital médio	18	E	-25	-95	0	4,61						
Giro fusiforme	37	E	-42	-53	-20	3,88						
Giro occipital inferior	19	D	39	-81	-7	5,04						
Giro occipital médio	19	D	35	-84	0	4,66						
Giro temporal superior	22	D	60	-46	7	4,15						
Giro frontal inferior	45	D	49	32	7	4,24	↑	45	49	32	7	4,24
Giro frontal médio	9	D	46	7	39	3,56	↑	9	46	7	39	3,56
Giro frontal inferior	45	E	-53	35	7	4,03	↑	45	-46	21	7	3,71
Giro frontal inferior	45	E	-46	25	7	3,97						
Giro frontal inferior	45	E	-56	18	7	3,37						

BA - Área de Brodman; MNI - Montreal Neurologic Institute

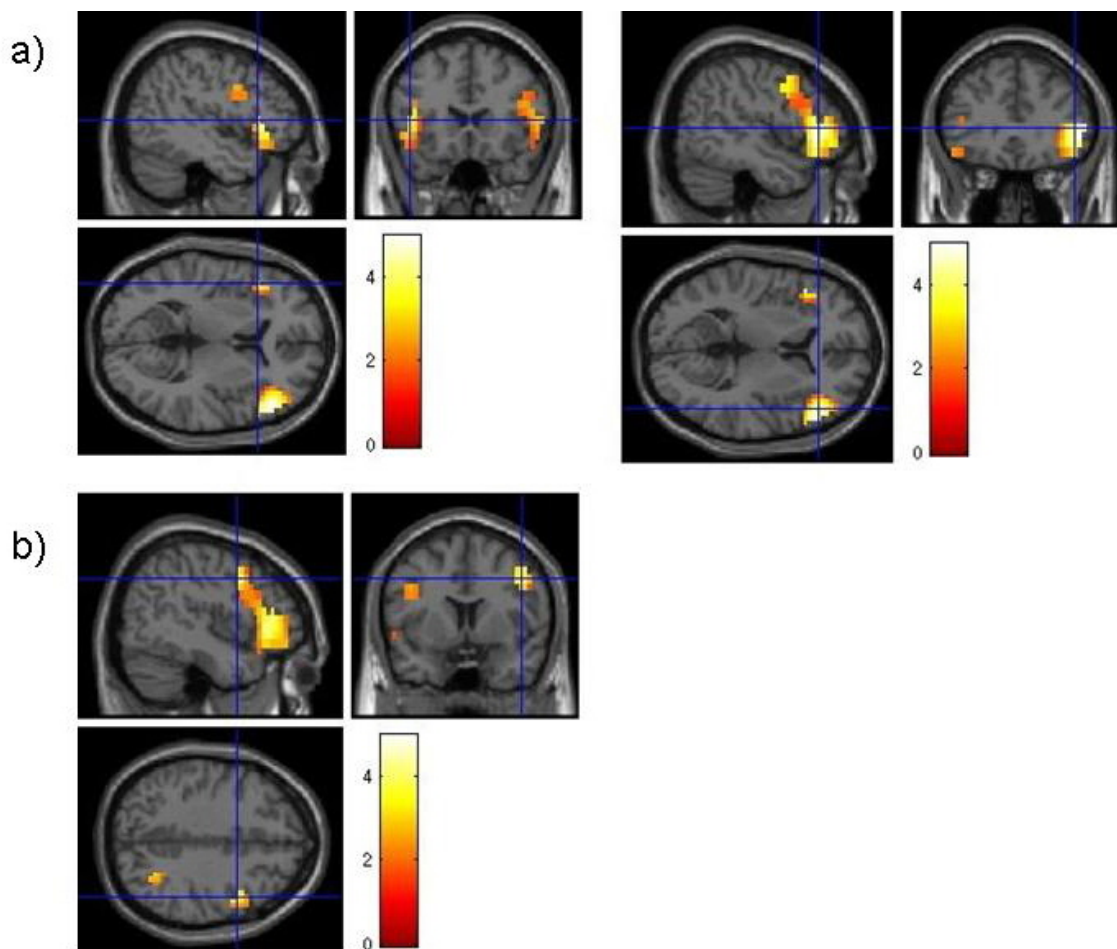


Figura 5.4.3. Mapa estatístico das áreas ativadas em resposta ao estímulo visual de faces de asco sobreposto a uma imagem de alta resolução. Áreas de ativação máxima de vóxeis em: a) giro frontal inferior bilateralmente (BA45) e b) giro frontal médio direito (BA9), sob efeito de escitalopram > placebo,  $p < 0,05$ .

A tabela 5.4.4 apresenta os resultados do efeito principal da tarefa de exposição implícita às faces de alegria comparadas às faces neutras e o efeito de interação do escitalopram com a tarefa. Podemos observar que como efeito principal da tarefa obteve-se uma modulação positiva da resposta hemodinâmica em giro occipital inferior, giro temporal inferior (córtex visual associativo - BA 19) e giro fusiforme (BA 37) bilateralmente. A modulação pelo escitalopram provocou aumento da resposta hemodinâmica em giro temporal inferior direito (figura 5.4.4).



Tabela 5.4.4: áreas de ativação máxima de vóxeis onde a resposta hemodinâmica esteve relacionada ao reconhecimento implícito de faces de alegria comparado ao reconhecimento de faces neutras. Os mapas estatísticos foram delimitados com  $p < 0,05$  e o efeito principal da tarefa com  $p < 0,05$ ,  $Z > 3,09$ .

Região	BA	Esq-dir	Efeito principal da tarefa coordenadas MNI				Interação entre escitalopram e tarefa coordenadas MNI					
			x	y	z	valor de Z	Ativação	BA	x	y	z	valor de Z
Giro occipital inferior	19	E	-42	-74	-13	4,26						
Giro fusiforme	37	E	-42	-60	-13	4,21						
Giro temporal inferior	37	E	-42	-67	-7	4,19						
Giro occipital inferior	19	D	35	-77	-13	4,15						
Giro temporal inferior	19	D	39	-81	-7	3,92	↑	19	39	-77	-7	3,49
Giro fusiforme	37	D	42	-53	-20	3,81						

BA - Área de Brodman; MNI - Montreal Neurologic Institute

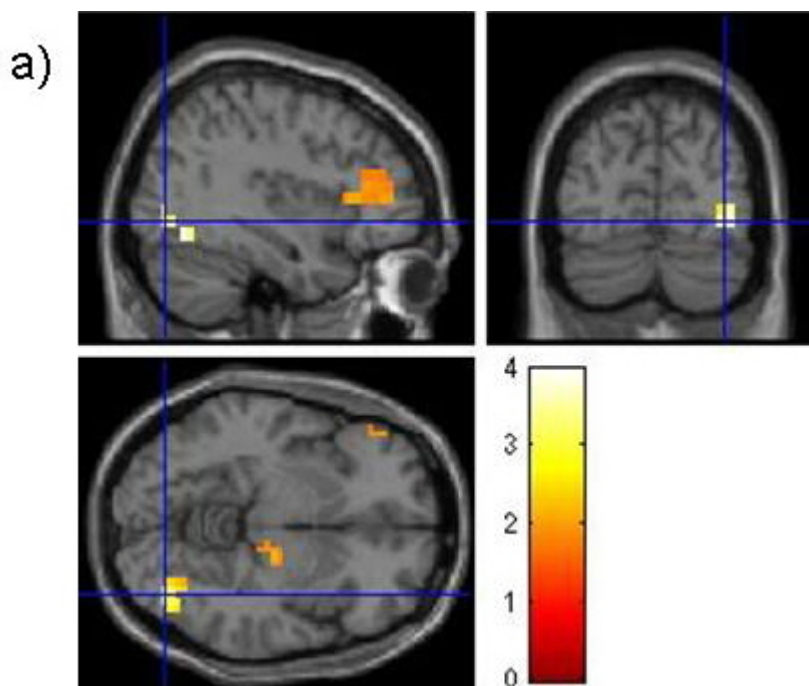


Figura 5.4.4. Mapa estatístico das áreas ativadas em resposta ao estímulo visual de faces de alegria sobreposto a uma imagem de alta resolução. Áreas de ativação máxima de vóxeis em: a) giro temporal inferior direito (BA 19), sob efeito de escitalopram > placebo,  $p < 0,05$ .

A exposição das voluntárias às faces de tristeza, quando comparadas à exposição às faces neutras, provocou uma modulação positiva da resposta hemodinâmica no giro frontal inferior bilateralmente (BA 46 e 47) e no giro fusiforme esquerdo (BA 37). A modulação pelo escitalopram mostrou resultados de ativação em direções opostas. O escitalopram modulou a redução da resposta hemodinâmica

comparado ao placebo em giro frontal inferior direito (figura 5.4.5), porém modulou positivamente a resposta hemodinâmica em giro fusiforme esquerdo (figura 5.4.6). Os resultados da exposição às faces de tristeza são apresentados na tabela 5.4.5.

Tabela 5.4.5: áreas de ativação máxima de vóxeis onde a resposta hemodinâmica esteve relacionada ao reconhecimento implícito de faces de tristeza comparado ao reconhecimento de faces neutras. Os mapas estatísticos foram delimitados com  $p < 0,05$  e o efeito principal da tarefa com  $p < 0,05$ ,  $Z > 3,09$ .

Região	BA	Esq-dir	Efeito principal da tarefa				Interação entre escitalopram e tarefa					
			coordenadas MNI			valor de Z	Ativação	BA	coordenadas MNI			valor de Z
x	y	z	x	y	z							
Giro frontal inferior	47	D	53	39	0	4,77	↓	45	53	35	7	4,72
Giro frontal inferior	47	D	39	39	0	3,78						
Giro frontal inferior	44	D	35	7	26	3,07						
Giro fusiforme	37	E	-42	-53	-13	3,82						
Giro fusiforme	19	E	-28	-84	-20	3,24	↑	19	-28	-84	-20	3,24
Giro frontal inferior	46	E	-53	32	13	3,56						

BA - Área de Brodman; MNI - Montreal Neurologic Institute

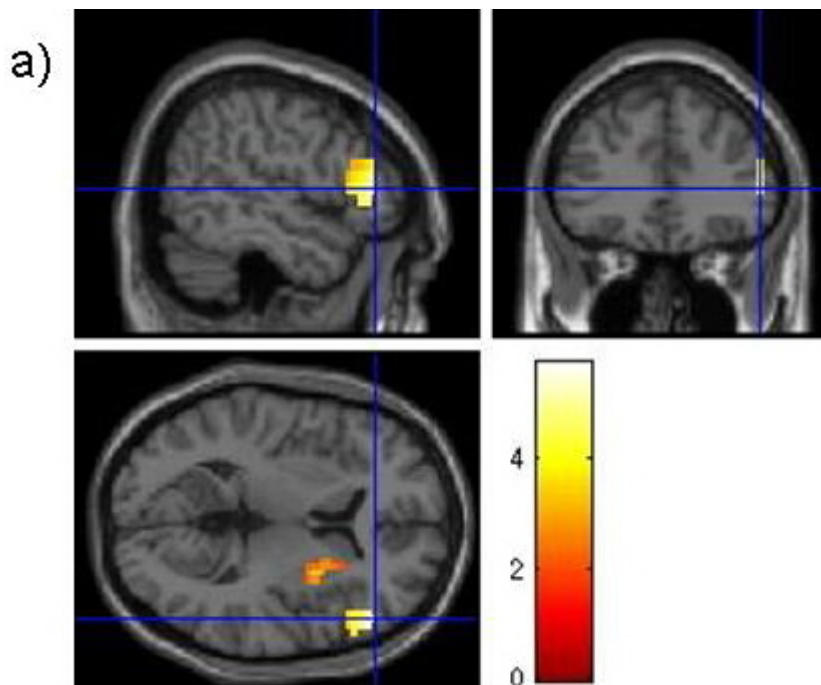


Figura 5.4.5. Mapa estatístico das áreas ativadas em resposta ao estímulo visual de faces de tristeza sobreposto a uma imagem de alta resolução. Áreas de ativação máxima de vóxeis em: a) giro frontal inferior direito (BA 45), sob efeito de placebo > escitalopram,  $p < 0,05$ .

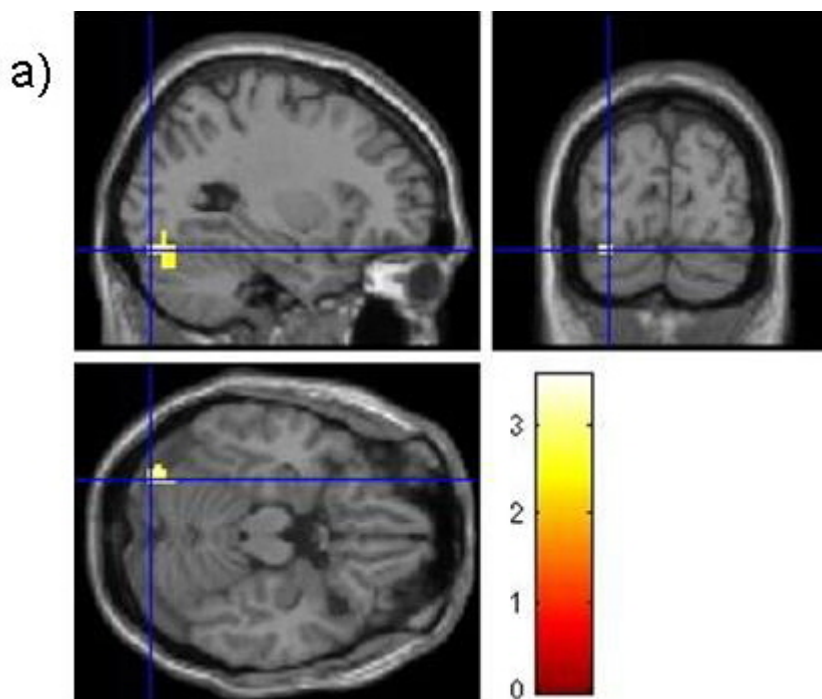


Figura 5.4.6. Mapa estatístico das áreas ativadas em resposta ao estímulo visual de faces de tristeza sobreposto a uma imagem de alta resolução. Áreas de ativação máxima de vóxeis em: a) giro fusiforme esquerdo (BA 19), sob efeito de escitalopram > placebo,  $p < 0,05$ .

A tabela 5.4.6 mostra que, como efeito principal da tarefa de exposição a faces de medo, obteve-se a ativação neural do giro occipital médio esquerdo (BA 19). Nesta tarefa observamos que o escitalopram não modulou as respostas hemodinâmicas.

Tabela 5.4.6: áreas de ativação máxima de vóxeis onde a resposta hemodinâmica esteve relacionada ao reconhecimento implícito de faces de medo comparado ao reconhecimento de faces neutras. Os mapas estatísticos foram delimitados com  $p < 0,05$  e o efeito principal da tarefa com  $p < 0,05$ ,  $Z > 3,09$ .

Região	BA	Esq-dir	Efeito principal da tarefa			
			coordenadas MNI			valor de Z
			x	y	z	
Giro occipital médio	19	E	-42	-60	-7	3,37

BA - Área de Brodman; MNI - Montreal Neurologic Institute

#### 5.4.3 Análise de covariância entre impulsividade e respostas hemodinâmicas às expressões faciais de emoções básicas

Conforme descrito anteriormente, calculou-se a covariância entre o nível da resposta hemodinâmica e o escore total de cada voluntária na BIS (*Barrat Impulsivity Scale*), considerando-se como regiões de interesse (ROI) o giro frontal inferior, o giro frontal médio, a ínsula, o cíngulo anterior, a amígdala, o hipocampo, o caudato e o putâmen.

Não foi encontrado efeito de modulação farmacológica pelo escitalopram na tarefa *go/no go* quando foi covariado o nível da resposta hemodinâmica com o escore da BIS.

Na tarefa de reconhecimento implícito de emoções faciais, a covariação pelos escores individuais da BIS e análise por ROI, os efeitos da modulação das respostas hemodinâmicas pelo escitalopram atingiram significância estatística ( $Z > 3,09$ ) e a direção desta modulação variou dependendo da emoção estudada, conforme pode ser observado na tabela 5.4.7.

Tabela 5.4.7: Áreas de ativação máxima de vóxeis onde a resposta hemodinâmica esteve relacionada com modulação farmacológica do reconhecimento implícito de faces de raiva, medo, tristeza e alegria comparado ao reconhecimento de faces neutras, covariado pelo escore total da BIS. Z>3.09; p<0.05.

Area	Hem.	Área de Brodmann	RAIVA (tal)			MEDO (tal)			TRISTEZA (tal)			ALEGRIA (tal)							
			BOLD	equiv Z	BOLD	equiv Z	BOLD	equiv Z	BOLD	equiv Z	BOLD	equiv Z							
Núcleo Lentiforme	D	Putâmen	↑	3,78	18	14	-1												
	E																		
Caudato	D																		
	E	Corpo do Caudato	↑	3,06	-14	11	6												
Giro Frontal Médio	D	11	↑	3,15	42	51	-13												
	E	47						↓	3,38	-42	34	-8		↑	3,66	-46	34	-8	
Giro Frontal Inferior	D	47						↓	3,5	49	34	-8							
	E	47						↓	3,58	-46	20	-12		↑	3,23	-46	20	-7	
Cingulo Anterior	D	24						↓	3,42	-7	35	22	↓	3,05	14	22	23		
	E	32																	
Giro Parahipocampal	D	Hip/Amígdala						↓	3,16	25	-25	-10			↑	3,47	32	-1	-22
	E	Hip/Amígdala						↓	3,07	-21	-21	-10			↑	3,23	-21	-25	-10

Observamos que para faces de raiva o escitalopram modulou positivamente a resposta hemodinâmica no putâmen direito, no caudato esquerdo e no giro frontal médio direito (BA 11) (figura 5.4.7), sendo que no caudato com um valor de Z apresentando tendência à significância estatística ( $Z = 3,06$ ).

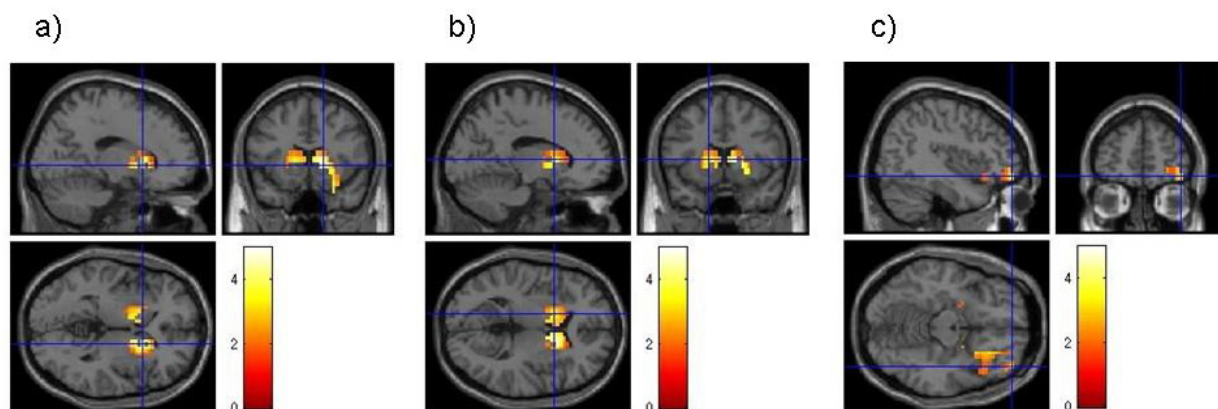


Figura 5.4.7: Mapa estatístico das áreas ativadas em resposta ao estímulo visual de faces de raiva sobreposto a uma imagem de alta resolução, covariado pelo escore total da BIS. Áreas de ativação máxima de vóxeis em: a) putâmen direito, b) caudato esquerdo e c) giro frontal médio direito, sob efeito de escitalopram > placebo,  $p < 0,05$ .

Quando comparamos a modulação do escitalopram às faces de medo observamos resultados na direção inversa aos achados às faces de raiva, com a resposta hemodinâmica sendo modulada negativamente no giro frontal médio esquerdo (BA 47), no giro frontal inferior bilateralmente (BA 47), no cíngulo anterior esquerdo (BA 32) e no complexo amígdala-hipocampal bilateralmente (figura 5.4.8), sendo que à esquerda com um valor de Z apresentando tendência à significância estatística ( $Z = 3,07$ ).

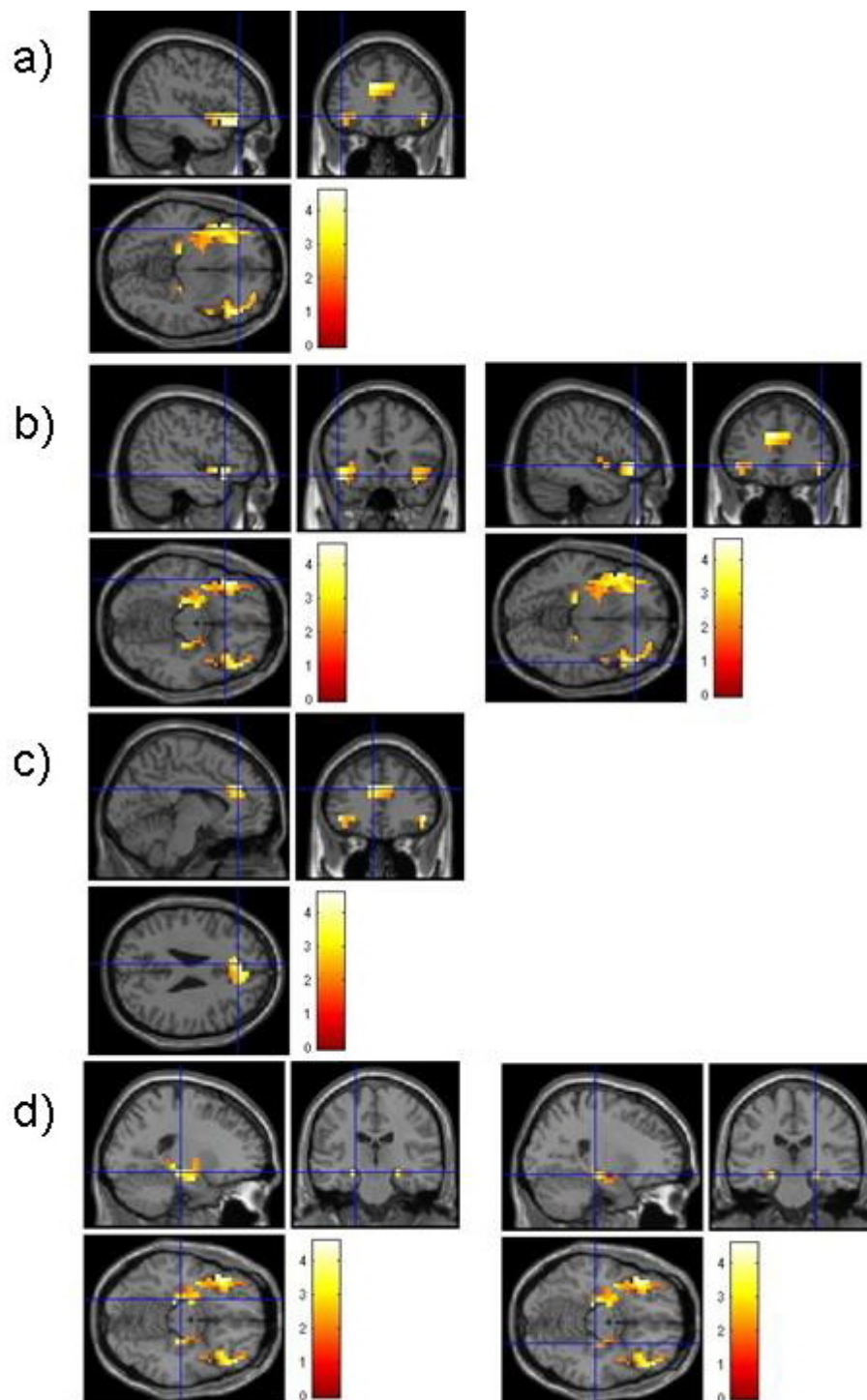


Figura 5.4.8. Mapa estatístico das áreas ativadas em resposta ao estímulo visual de faces de medo sobreposto a uma imagem de alta resolução covariado pelo escore total da BIS. Áreas de ativação máxima de vóxeis em: a) giro frontal médio esquerdo, b) giro frontal inferior bilateralmente, c) cíngulo anterior esquerdo, d) complexo amídala-hipocampal bilateralmente sob efeito de placebo > escitalopram,  $p < 0,05$ .

O resultado da modulação da resposta hemodinâmica frente à administração de escitalopram quando expostas às faces de tristeza mostrou uma tendência à modulação negativa em cíngulo anterior direito (BA 24) (figura 5.3.9) com valor de  $Z= 3,05$ .

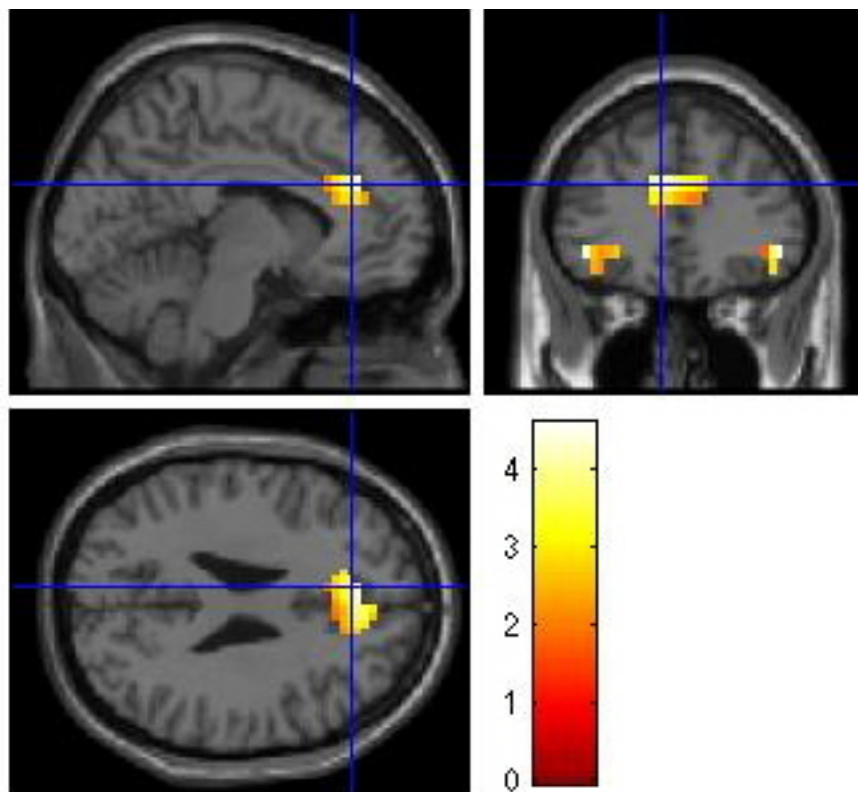


Figura 5.4.9. Mapa estatístico das áreas ativadas em resposta ao estímulo visual de faces de tristeza sobreposto a uma imagem de alta resolução covariado pelo escore total da BIS. Áreas de ativação máxima de vóxeis em cíngulo anterior direito sob efeito de placebo > escitalopram,  $p < 0,05$ .

Em sentido oposto, a exposição às faces de alegria apresentou modulação positiva da resposta hemodinâmica pelo escitalopram em giro frontal inferior esquerdo, giro frontal médio esquerdo e no complexo amígdala-hipocampal bilateralmente (figura 5.4.10).



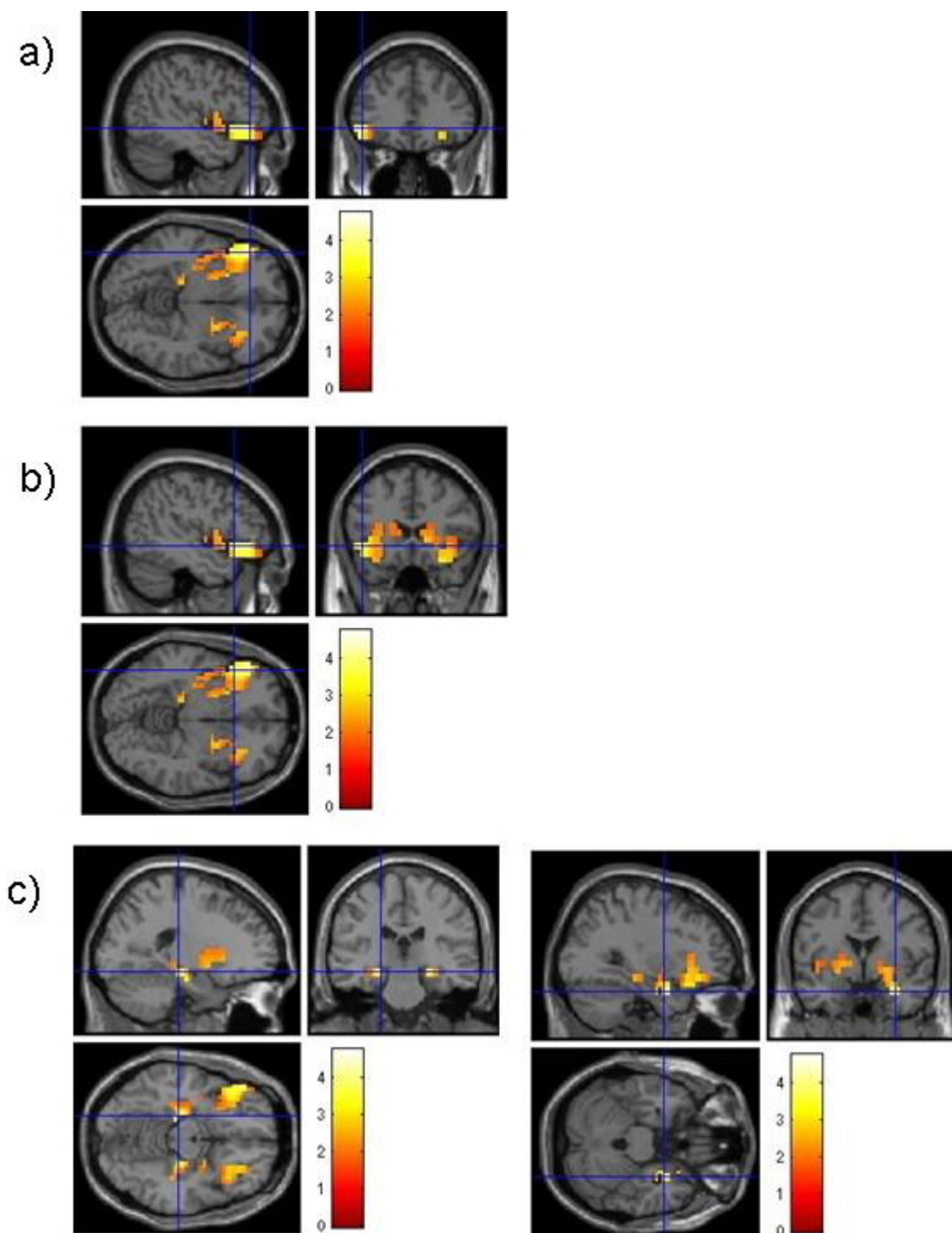


Figura 5.4.10. Mapa estatístico das áreas ativadas em resposta ao estímulo visual de faces de alegria sobreposto a uma imagem de alta resolução covariado pelo escore total da BIS. Áreas de ativação máxima de vóxeis em: a) giro frontal médio esquerdo, b) giro frontal inferior esquerdo, c) complexo amídala-hipocampal bilateralmente sob efeito de escitalopram > placebo,  $p < 0,05$ .

## 5.5 Reconhecimento explícito de expressões faciais

Não foram observados efeitos significativos da repetição da sessão experimental no desempenho das voluntárias na tarefa de reconhecimento explícito de expressões faciais de emoções básicas [ $F(1,14) = 0,81$ ;  $p = 0,384$ ]. Faces femininas foram identificadas com maior precisão do que faces masculinas [fator sexo da face  $F(1,16) = 71,94$ ;  $p < 0,001$ ], independentemente do tratamento [interação sexo da face & tratamento  $F(1,16) = 0,41$ ;  $p = 0,531$ ].

Expressões de alegria e surpresa foram reconhecidas com maior precisão do que as emoções negativas [fator emoção  $F(5,76) = 13,86$ ;  $p < 0,001$ ]. Observou-se também uma tendência a diferenças significativas entre as emoções quanto ao efeito do tratamento farmacológico [interação emoção & tratamento  $F(5,76) = 2,28$ ;  $p = 0,058$ ]. Uma ANOVA de medidas repetidas aplicada em cada emoção separadamente mostrou que o escitalopram, em comparação com o placebo, prejudicou a identificação de expressões faciais de medo [ $F(1,16) = 4,83$ ;  $p = 0,043$ ]. A covariação pelo escore total da BIS do desempenho na identificação de expressões faciais de medo manteve a significância estatística [ $F(1,15) = 4,303$ ;  $p = 0,056$ ] em níveis limítrofes. A figura 5.5.1 apresenta estes resultados.

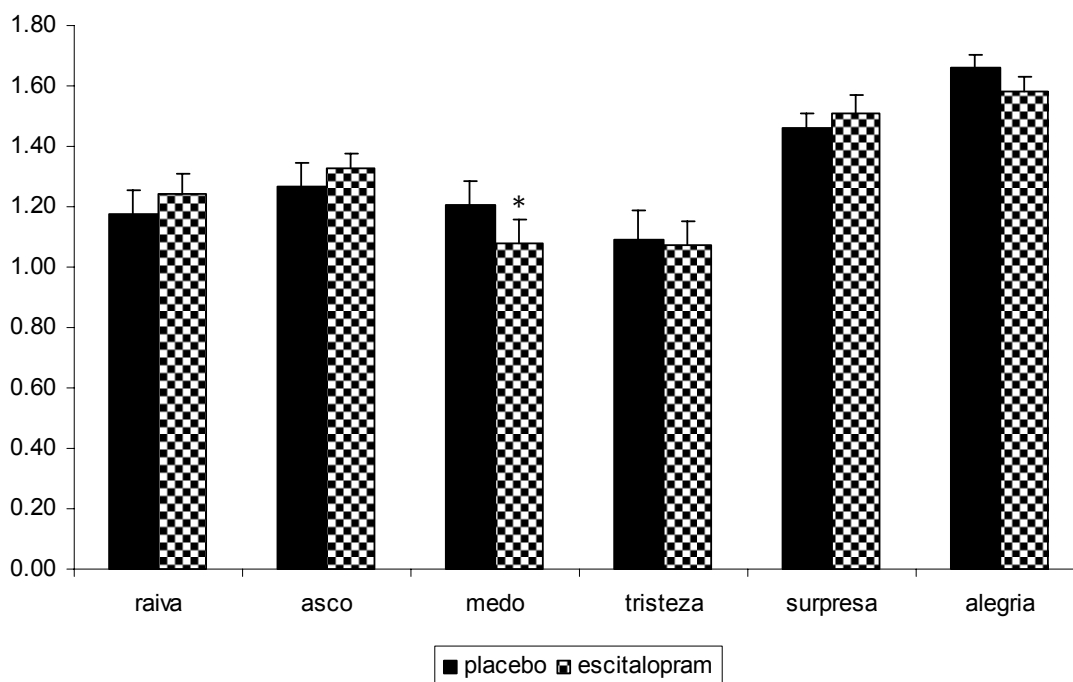


Figura 5.5.1. Efeito de uma dose única de 20 mg de escitalopram (barras quadriculadas), comparado ao placebo (barras pretas), sobre a acurácia na identificação de seis expressões faciais de emoções básicas por 17 mulheres saudáveis, avaliadas em um delineamento cruzado, duplo cego e placebo controlado. Um asterisco significa diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) nas comparações individuais de cada emoção.

## 6 Discussão

O principal resultado do presente estudo foi que uma dose única do escitalopram, um inibidor seletivo da recaptação de serotonina, modulou a resposta hemodinâmica de diferentes regiões cerebrais a faces de conteúdo emocional. No entanto, esta modulação variou conforme a região e/ou emoção estudada. Resumidamente, o escitalopram reduziu a resposta hemodinâmica a faces de medo em regiões envolvidas no processamento emocional e no sistema de ansiedade/defesa (BA 47, BA 32 e complexo amígdala-hipocampal), sendo este efeito associado à redução no reconhecimento de faces de medo, verificada na tarefa comportamental.

Por outro lado, o escitalopram aumentou a resposta hemodinâmica a faces de raiva em regiões envolvidas na tomada de decisão e controle emocional e motor (BA 11, putâmen e caudato). Além disso, o escitalopram atenuou a resposta hemodinâmica frente à apresentação de faces de tristeza em região associada ao processamento do sentimento de tristeza (BA 24) e aumentou a resposta hemodinâmica a faces de alegria em regiões envolvidas no processamento de emoções e controle da impulsividade (BA 47 e complexo amígdala-hipocampo).

Esses resultados, no entanto, somente se tornaram significativos quando se covariou a resposta hemodinâmica com os níveis de impulsividade das voluntárias [níveis totais da BIS (*Barrat Impulsivity Scale*)]. Este fato vai ao encontro de evidências anteriores que sugerem que traços de personalidade exercem um papel modulatório sobre a atividade neural relacionada à regulação das emoções (CANLI,

2004; HAMANN E CANLI, 2004; ANTONUCCI et al., 2006; VALDES et al., 2006; MATSUO et al., 2009; CREMERS et al., 2010).

Além disso, o tratamento com dose única de escitalopram não provocou mudanças no estado subjetivo, conforme verificado pelos escores médios de ansiedade e sedação (VAMS) e de desconforto somático (ESS). Estes dados estão em consonância com estudos anteriores, que também não encontraram mudanças significativas no estado subjetivo com o uso de dose única de antidepressivos (HARMER et al., 2004; ALVES-NETO et al., 2010).

Ao final da sessão experimental, as voluntárias reportaram mais prejuízo cognitivo, sob efeito do escitalopram, o que pode ser atribuído a possíveis efeitos colaterais da droga. Tais efeitos parecem não ter comprometido globalmente o desempenho das tarefas, uma vez que na tarefa comportamental não foi observado prejuízo global no reconhecimento de expressões faciais.

### **6.1 Modulação das respostas hemodinâmicas a expressões faciais**

Frente à exposição de faces de medo, observou-se uma redução da resposta hemodinâmica, sob o efeito do escitalopram, no giro frontal médio esquerdo (BA47), córtex orbitofrontal bilateral (BA 47), cíngulo anterior esquerdo (BA 32) e complexo amígdala-hipocampo, bilateralmente.

Estas regiões estão diretamente envolvidas no processamento de emoções, principalmente quanto ao desenvolvimento do significado emocional do estímulo, e

com a produção de estados afetivos (SPRENGELMEYER et al., 1998; PHILLIPS et al., 2003).

A atenuação, pelo escitalopram, da resposta da amígdala a faces de medo está em consonância com os efeitos observados com a administração de citalopram em dose única por via endovenosa (ANDERSON et al., 2007), em dose única por via oral (MURPHY et al., 2009), por 7 dias (HARMER et al., 2006) e do escitalopram por 21 dias (ARCE et al., 2008). Em direção contrária, a depleção de triptofano provocou aumento da resposta hemodinâmica a faces de medo em homens (COOLS et al., 2005) e mulheres saudáveis (VAN DER VEEN et al., 2007). Interessante notar que nos dois últimos estudos citados os efeitos farmacológicos foram observados apenas quando traços de personalidade foram incluídos na análise, tal como ocorreu no presente estudo.

O escitalopram intensificou a resposta hemodinâmica à apresentação de faces de raiva no putâmen, caudato e giro frontal médio (BA 11). A ativação do putâmen e do caudato vem ao encontro dos achados de Critchley et al. (2000), que associaram o envolvimento de áreas do neocórtex no processamento da resposta às informações emocionais das faces, principalmente as relacionadas ao comportamento emocional e ao controle social. O aumento da ativação destas últimas áreas estaria associado à inibição da resposta comportamental a estímulos aversivos (STRAUSS et al., 2005).

A modulação das emoções de raiva representa um componente importante para a adaptação social e o relacionamento interpessoal. Por outro lado, a elevada impulsividade e dificuldades no controle da expressão de raiva estão relacionadas ao comportamento agressivo e violento (ALIA-KLEIN et al., 2009). No presente estudo foi observado que o escitalopram modulou positivamente a resposta

hemodinâmica do putâmen, caudato e giro frontal médio. Estes achados corroboram a ação reguladora do sistema serotoninérgico sobre áreas relacionadas ao controle comportamental e à tomada de decisão frente a emoções conflitivas, em função do nível de impulsividade (LUCKI, 1998; JOCHAM e ULLSPERGER, 2009).

O escitalopram modulou negativamente a resposta hemodinâmica no cíngulo anterior (BA 24) às faces de tristeza. A visualização de faces de tristeza ou a indução de estados depressivos têm sido associadas ao aumento da resposta hemodinâmica em cíngulo anterior (LÉVESQUE et al., 2003; KILLGORE e YURGELUN-TODD, 2004). Além disso, pacientes deprimidas, submetidas a tratamento com fluoxetina, 20 mg/dia por 8 semanas, apresentaram correlação positiva entre recuperação dos sintomas depressivos e atenuação da resposta hemodinâmica no cíngulo anterior, bilateralmente (BA 24/32), no estriado ventral direito, e no cerebelo, bilateralmente (FU et al. 2004). Além disso, níveis mais elevados de metabolismo de glicose no cíngulo anterior (BA 24) de pacientes deprimidos foram preditores da resposta ao tratamento farmacológico (MAYBERG et al. 1997). Em conjunto, esses dados corroboram a participação do cíngulo anterior na depressão e de que pelo menos uma parcela dos efeitos antidepressivos dos inibidores de recaptção de serotonina possa se dar através da redução da ativação do cíngulo anterior.

A ativação bilateral da amígdala, juntamente com a do cíngulo anterior direito e giro fusiforme esquerdo, em resposta a faces de alegria, em comparação com faces neutras, tem sido um resultado consistente entre os estudos publicados (revisão em FUSAR-POLI et al., 2009). Neste estudo, o escitalopram promoveu aumento da resposta hemodinâmica do giro frontal médio e inferior esquerdo (BA 47) e do complexo amígdala-hipocampal, bilateralmente, quando foram apresentadas faces de

alegria. Na mesma direção, a administração de citalopram, 20mg por 7 a 10 dias, a voluntários saudáveis promoveu aumento da resposta hemodinâmica na amígdala, bilateralmente, frente à visualização de faces de alegria (NORBURY et al., 2009). A depleção de triptofano, por outro lado, provocou redução da resposta hemodinâmica no cíngulo posterior e no giro lingual, bilateralmente e aumento da resposta hemodinâmica no giro frontal inferior esquerdo e no giro temporal médio esquerdo (FUSAR-POLI et al., 2007). O conjunto desses achados caminha na mesma direção dos encontrados no presente estudo, no qual o escitalopram modulou positivamente a resposta hemodinâmica na amígdala, bilateralmente, e no giro frontal inferior e médio, esquerdos, frente à visualização de faces de alegria.

## **6.2 Modulação das respostas hemodinâmicas à tarefa *go/no go***

Neste estudo observamos, como efeito principal da tarefa *go/no go*, um aumento da resposta hemodinâmica do córtex frontal dorsolateral (BA 9) e ínsula, direitos, e do giro temporal superior, bilateralmente. Não observamos modulação farmacológica pelo escitalopram.

A tarefa *go/ no go* é amplamente empregada na investigação dos substratos neurais envolvidos no controle da impulsividade que, em geral, envolve o córtex orbitofrontal, principalmente a sua parte mais lateral, além do giro frontal médio e do córtex frontal dorsolateral (GARAVAN et al., 2002; DEL-BEN et al., 2005; VÖLM et al., 2010). Além disso, a modulação farmacológica da ativação do córtex orbitofrontal e do córtex frontal dorsolateral neste paradigma é um resultado consistente



(ANDERSON et al., 2002; DEL-BEN et al; 2005, VÖLM et al., 2010). Neste estudo não foi observada ativação do córtex orbitofrontal pela tarefa *go/no go*, porém o córtex frontal dorsolateral apresentou aumento da resposta hemodinâmica, sem modulação farmacológica. Uma possível explicação para este resultado negativo seria a forma como os estímulos foram apresentados durante a tarefa. De fato, quando procedemos à reavaliação da estrutura da tarefa, observamos que a apresentação das letras foi programada de forma randômica. Como consequência, ocorreram situações onde os blocos de inibição comportamental (blocos *no go*), representados pela apresentação da letra “V”, ficaram agrupados, perdendo o efeito de necessidade de inibição do comportamento previamente estabelecido no bloco anterior (blocos *go*), em que o voluntário aperta teclas para todas as letras. Este fato ocorreu com a maioria das voluntárias, em momentos diferentes da realização da tarefa, de forma que não foi possível ajustar o tempo de análise, e tentar recuperar, ao menos parcialmente, os períodos em que a inibição de fato ocorreu.

### **6.3 Reconhecimento explícito de expressões faciais**

A administração aguda de 20 mg de escitalopram, por via oral, prejudicou o reconhecimento da expressão facial de medo, sem interferir no reconhecimento das outras emoções, em tarefa comportamental realizada imediatamente após a coleta de dados de neuroimagem. Estes resultados estão em consonância com os efeitos obtidos em voluntários saudáveis de ambos os sexos tratados com 20 mg/dia de citalopram, durante 7 dias (HARMER et al., 2004; HARMER et al., 2006). No

entanto, em contraste, com os presentes resultados, a administração, em dose única, de 10 mg de citalopram por via endovenosa, em mulheres saudáveis promoveu aumento do reconhecimento da expressão de medo (HARMER et al., 2003). No mesmo sentido, a administração aguda de 20 mg de citalopram aumentou o reconhecimento de faces de medo em um grupo de voluntários saudáveis de ambos os sexos (BROWNING et al., 2007).

Esses resultados aparentemente contraditórios dos efeitos dos antidepressivos no reconhecimento de faces de medo podem ser decorrentes da ausência de controle de traços de personalidade ou vulnerabilidade para transtornos mentais, como história passada ou familiar de transtornos depressivos. Neste sentido, verificou-se que mulheres com história prévia de depressão apresentaram melhor reconhecimento de faces de medo, quando comparadas a mulheres sem história de depressão, sendo que a administração de 10 mg de citalopram endovenoso inverteu este resultado, aumentando o reconhecimento de faces de medo em mulheres sem história de depressão, e reduzindo este mesmo reconhecimento naquelas com história de depressão (BHAGWAGAR et al., 2004).

Outros fatores também podem contribuir para as divergências observadas entre os diferentes estudos de manipulação do sistema serotoninérgico frente ao reconhecimento de faces de medo, como diferenças de resposta entre sexos, bem como entre as drogas utilizadas, conforme a dosagem, o tempo de uso e a via de administração.

#### **6.4 Papel do sistema serotoninérgico no reconhecimento de expressões faciais**

A hipótese de trabalho deste estudo é a de que faces de medo seriam processadas como ameaça potencial, e que a dose única de escitalopram atenuaria a ativação de amígdala a faces de medo e reduziria o reconhecimento de faces de medo, uma vez que a dose única do ISRS estaria levando a uma diminuição da função serotoninérgica.

Os resultados obtidos com as faces de medo, tanto na tarefa de neuroimagem, quanto na tarefa comportamental estão de acordo com essa proposição, uma vez que o escitalopram reduziu a resposta hemodinâmica às faces de medo no giro frontal médio esquerdo (BA 47), córtex orbitofrontal bilateral (BA 47), cíngulo anterior esquerdo (BA 32) e complexo amígdala-hipocampo, bilateralmente, assim como reduziu o reconhecimento das faces de medo na tarefa comportamental.

Estudos animais com administração aguda de inibidores seletivos de recaptção de serotonina mostram que, embora haja um aumento da disponibilidade de serotonina extracelular no córtex frontal, esse aumento da disponibilidade seria ainda mais acentuado na região dos núcleos da rafe, onde estão localizados receptores serotoninérgicos inibitórios do tipo 5-HT<sub>1A</sub> (BEL & ARTIGAS, 1992; DAVID et al., 2003). O aumento da concentração da serotonina extracelular junto aos corpos celulares dos neurônios serotoninérgicos, ativaria os auto-receptores somatodendríticos 5HT<sub>1A</sub> reduzindo, assim, a taxa de disparos dos neurônios serotoninérgicos e, conseqüentemente, a liberação de serotonina para o espaço extracelular (MONGEAU et al., 1997).

Num mesmo sentido, estudo recente com administração de escitalopram, nas doses de 10 e 20 mg, em amostra de pacientes masculinos expostos ao teste da simulação de falar em público prolongou a ansiedade induzida pelo teste. Este efeito foi semelhante ao observado, em estudo anterior, com a administração de ritanserina, um potente antagonista 5-HT<sub>2</sub>, sugerindo um efeito de redução da atividade serotoninérgica com a administração aguda de escitalopram (GUIMARÃES et al, 1997; GARCIA-LEAL et al., 2009).

No entanto, quando os resultados aqui obtidos são comparados com estudos usando metodologia semelhante, a hipótese de redução de função serotoninérgica não parece se sustentar, uma vez que a dose única de escitalopram e citalopram teve efeito semelhante ao do uso crônico das mesmas drogas (HARMER et al., 2004; HARMER et al., 2006; NORBURY et al., 2009). Ao mesmo tempo, o presente estudo obteve resultado semelhante ao obtido com pacientes deprimidos em remissão, qual seja, redução da resposta hemodinâmica do cíngulo anterior frente à visualização de faces de tristeza (FU et al., 2004) e aumento da resposta hemodinâmica a faces de alegria no complexo amígdala-hipocampal (FU et al., 2007; NORBURY et al., 2009). Estes resultados apontam na direção de um aumento da função serotoninérgica.

Simons et al. (2009) revisando os achados de manipulação do sistema serotoninérgico com a administração de inibidores seletivos de recaptação de serotonina administrados agudamente observa que os estudos publicados têm encontrado indícios tanto de redução quanto de aumento da função serotoninérgica, e sugere que esta diversidade pode estar relacionada ao tipo de estímulo utilizado, bem como à dose e tempo de administração das drogas. Além disso, Lowry (2002) revisou a interação do sistema serotoninérgico com os sistemas neurais

envolvidos no eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal e no eixo hipotalâmico-espinal-adrenocortical e concluiu que diferentes regiões do núcleo da rafe apresentam vias eferentes distintas, que inervam regiões cerebrais específicas, e que subpopulações de neurônios serotoninérgicos, topograficamente organizados, apresentam respostas específicas a estímulos ansiogênicos e provocadores de estresse. Tais achados sugerem que o sistema serotoninérgico é organizado de forma bastante complexa, podendo responder de forma inibitória ou excitatória, dependendo de condições específicas do meio ambiente e das características do estímulo.

Avaliados em conjunto, os resultados obtidos com redução da ativação da amígdala a faces de medo, redução do reconhecimento de faces de medo, a redução da ativação do cíngulo anterior a faces de tristeza e o aumento da ativação de amígdala a faces de alegria apontam para um mecanismo de ação antidepressiva e ansiolítica do escitalopram em dose única de 20 mg, por via oral. Estes achados concordam com a proposta de Harmer et al. (2009) de que, pelo menos parte, da ação antidepressiva dos inibidores seletivos de recaptção de serotonina se dá a partir de modificações na regulação emocional, aumentando a resposta a emoções positivas e reduzindo a hiper-reatividade a emoções negativas.

### **6.5 Limitações do estudo**

Os resultados apresentados no presente estudo devem ser considerados mediante algumas limitações como o número de participantes, o possível viés de

aprendizado relacionado ao modelo duplo-cego cruzado e as limitações relacionadas ao equipamento de 1,5 Tesla.

Pelo fato das participantes serem do sexo feminino, os resultados não podem ser extrapolados para o sexo masculino. Apesar do estudo ter se limitado ao sexo feminino, este estudo não levou em consideração a fase do ciclo menstrual da voluntária. Futuros estudos poderiam correlacionar os achados de ativação às fases do ciclo menstrual utilizando-se de voluntárias que não estivessem em uso de contraceptivos hormonais.

As dificuldades encontradas na realização da tarefa *go/no go* trouxeram limitações para o presente estudo principalmente no que diz respeito à discussão sobre o efeito da impulsividade sobre o desempenho da voluntária e a correlação dos achados de ativação hemodinâmica com os escores de impulsividade da BIS-11.

Outra limitação para a interpretação dos dados deste estudo foi o uso de uma dose única de escitalopram de 20 mg, sem um grupo de comparação com outra dose de escitalopram. É possível que os resultados obtidos neste estudo sejam dose-dependente e que o uso de outras dosagens mostre resultados distintos.

## 7 Conclusões

- O estudo com administração aguda de escitalopram 20mg não provocou alterações nos estados subjetivos de ansiedade ou desconforto físico que comprometessem a avaliação dos resultados.
- A avaliação dos níveis de impulsividade mensurados pela BIS (*Barrat Impulsivity Scale*) foram covariados com os níveis de modulação da resposta hemodinâmica a expressões faciais apontando para a modulação de traços de personalidade sobre estas respostas.
- A ausência de resposta farmacológica na tarefa *go/no go* foi uma das limitações encontradas neste estudo. Em próximos estudos, usando metodologia semelhante, a estrutura da tarefa necessitaria ser reformulada para que efetivamente produzisse o condicionamento de ativação motora para avaliar a resposta inibitória frente à tarefa e a possível modulação farmacológica. Além disso, seria importante correlacionar os achados da tarefa *go/no go* com os níveis de impulsividade avaliados pela BIS.
- Os resultados obtidos inicialmente com a tarefa de reconhecimento implícito de expressões faciais não foram semelhantes aos encontrados em outros estudos, apontando para possíveis limitações relacionadas ao aparelho de ressonância de 1,5 Tesla para realização de estudos de neuroimagem funcional em substratos neurais de processamento emocional.
- Nos resultados deste estudo observou-se uma atenuação da resposta hemodinâmica a faces de medo e de tristeza e aumento da resposta hemodinâmica a faces de alegria em regiões cerebrais previamente

implicadas, respectivamente, na neurobiologia da ansiedade, da depressão e do controle de impulso e contribuem para uma melhor compreensão dos substratos neurais envolvidos nos efeitos farmacológicos de inibidores seletivos de recaptção de serotonina observados na prática clínica.

- Futuros estudos poderão ampliar os resultados encontrados no atual correlacionando outras características de personalidade e estados de ansiedade com os níveis de resposta hemodinâmica além de poder utilizar outras doses de escitalopram e observar o padrão de resposta em decorrência da dose utilizada.



## 8 Referências Bibliográficas

ADOLPHS R, DAMASIO H, TRANEL D, DAMASIO AR. Cortical systems for the recognition of emotion in facial expressions. **Journal of Neuroscience**, v. 16, n. 23, p. 7678–7687, 1996.

ADOLPHS A. Recognizing Emotion from Facial Expressions: Psychological and Neurological Mechanisms. **Behav Cogn Neurosci Review**, v. 1, n. 1, p. 21-62, 2002.

ALIA-KLEIN N, GOLDSTEIN RZ, TOMASI D, WOICIK PA, MOELLER SJ, WILLIAMS B, CRAIG IW, TELANG F, BIEGON A, WANG GJ, FOWLER JS, VOLKOW ND. Neural mechanisms of anger regulation as a function of genetic risk for violence. **Emotion**, v. 9, n. 3, p. 385-396, 2009.

ANDERSON IM, CLARK L, ELLIOTT R, KULKARNI B, WILLIAMS SR, DEAKIN JF. 5-HT(2C) receptor activation by m-chlorophenylpiperazine detected in humans with fMRI. **Neuroreport**, v. 13, n. 12, p. 1547-1551, 2002.

ANDERSON IM, DEL-BEN CM, MCKIE S, RICHARDSON P, WILLIAMS SR, ELLIOTT R, DEAKIN JF. Citalopram modulation of neuronal responses to aversive face emotions: a functional MRI study. **Neuroreport**, v. 18, n. 13, p. 1351-1355, 2007.

ANTONUCCI AS, GANSLER DA, TAN S, BHADILIA R, PATZ S, FULWILER C. Orbitofrontal correlates of aggression and impulsivity in psychiatric patients. **Psychiatry Research**, v. 147, n. 2-3, p. 213-220, 2006.

ARCE E, SIMMONS AN, LOVERO KL, STEIN MB, PAULUS MP. Escitalopram effects on insula and amygdala BOLD activation during emotional processing. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 196, n. 4, p. 661-672, 2008.

ASHBURNER J, FRISTON KJ. Unified segmentation. **Neuroimage**, v.26, n. 3, p. 839-851, 2005.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE EMPRESAS DE PESQUISA. Critério de Classificação Econômica Brasil, 2003. Disponível em: < www.abep.org>.

ATTENBURROW MJ, MITTER PR, WHALE R, TERAOKA T, COWEN PJ. Low-dose citalopram as a 5-HT neuroendocrine probe. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 155, n. 3, p. 323-326, 2001.

ATTENBURROW MJ, WILLIAMS C, ODONTIADIS J, REED A, POWELL J, COWEN PJ, HARMER CJ. Acute administration of nutritionally sourced tryptophan increases fear recognition. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 169, n. 1, p. 104-107, 2003.

BECHARA A, TRANEL D, DAMASIO H, DAMASIO AR. Failure to respond autonomically to anticipated future outcomes following damage to prefrontal cortex. **Cerebral Cortex**, New York, v. 6, n. 2, p. 215-225, 1996.

BEL N, ARTIGAS F. Fluvoxamine preferentially increases extracellular 5-hydroxytryptamine in the raphe nuclei: An in vivo microdialysis study. **European Journal of Pharmacology**, v. 229, n. 1, p. 101-103, 1992.

BHAGWAGAR Z, COWEN PJ, GOODWIN GM, HARMER CJ. Normalization of enhanced fear recognition by acute SSRI treatment in subjects with a previous history of depression. **Am J Psychiatry**, v. 161, n. 1, p. 166-168, 2004.

BIGOS KL, POLLOCK BG, AIZENSTEIN HJ, FISHER PM, BIES RR, HARIRI AR. Acute 5-HT reuptake blockade potentiates human amygdala reactivity. **Neuropsychopharmacology**, v. 33, n. 13, p. 3221-3225, 2008.

BROWNING M, REID C, COWEN PJ, GOODWIN GM, HARMER CJ. A single dose of citalopram increases fear recognition in healthy subjects. **J Psychopharmacology**, v. 21, n. 7, p. 684-690, 2007.

CANLI, T. Functional brain mapping of extraversion and neuroticism: learning from individual differences in emotion processing. **Journal of Personality**, v. 72, n. 6, p. 1105-1132, 2004.

CHAN SW, GOODWIN GM, HARMER CJ. Highly neurotic never-depressed students have negative biases in information processing. **Psychol Med.**, v. 37, n. 9, p. 1281-1291, 2007.

COOLS R, CALDER AJ, LAWRENCE AD, CLARK L, BULLMORE E, ROBBINS TW. Individual differences in threat sensitivity predict serotonergic modulation of amygdala response to fearful faces. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 180, n. 4, p. 670-679, 2005.

COSTAFREDA SG, BRAMMER MJ, DAVID AS, FU CH. Predictors of amygdala activation during the processing of emotional stimuli: a meta-analysis of 385 PET and fMRI studies. **Brain Res Reviews**, v. 58, n. 1, p. 57-70, 2008.

CREMERS HR, DEMENESCU LR, ALEMAN A, RENKEN R, VAN TOL MJ, VAN DER WEE NJ, VELTMAN DJ, ROELOFS K. Neuroticism modulates amygdala-prefrontal

connectivity in response to negative emotional facial expressions. **Neuroimage**, v. 49, n. 1, p. 963-970, 2010.

CHRISTENSEN MV, KESSING LV. Do personality traits predict first onset in depressive and bipolar disorder? **Nord J Psychiatry**, v. 60, n. 2, p. 79-88, 2006.

CRITCHLEY H, DALY E, PHILLIPS M, BRAMMER M, BULLMORE E, WILLIAMS S, VAN AMELSVOORT T, ROBERTSON D, DAVID A, MURPHY D. Explicit and implicit neural mechanisms for processing of social information from facial expressions: a functional magnetic resonance imaging study. **Hum Brain Mapping**, v. 9, n. 2, p. 93-105, 2000.

DAMASIO A, TRANEL D, DAMASIO H. Individuals with psychopathic behaviour caused by frontal damage fail to respond autonomically to social stimuli. **Behavioural Brain Research**, v. 41, n. 2, p. 81-94, 1990.

DAMASIO, A.R. A neural basis for sociopathy. **Archives of General Psychiatry**, v. 57, n. 2, p. 128-129, 2000.

DAVIS M, WHALEN PJ. The amygdala: vigilance and emotion. **Mol Psychiatry**, v. 6, n. 1, p. 13-34, 2001.

DEAKIN JFW, GRAEFF FG. 5-HT and mechanisms of defense. **Journal of Psychopharmacology**, v. 5, p. 305-315, 1991.

DEAKIN JFW. Making sense of serotonin (5HT) and its role in common psychopathology. In: TANSELLA M, THORNICROFT G. **Common Mental Disorders in Primary Care**, London, Routledge, 1999, p. 17-33.

DEL-BEN CM, RODRIGUES CRC, ZUARDI AW. Reliability of the Portuguese version of the structured clinical interview for DSM-III-R (SCID) in a Brazilian sample of psychiatric outpatients. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 29, n. 12, p. 1675-1682, 1996.

DEL-BEN CM, VILELA JAA, CRIPPA JAS, HALLAK JEC, LABATE CM, ZUARDI AW. Confiabilidade da "Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV – Versão Clínica" traduzida para o português. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v. 23, n. 3, p. 156-159, 2001.

DEL-BEN CM, DEAKIN JFW, MCKIE S, DELVAI NA, WILLIAMS SR, ELLIOT R, DOLAN M, ANDERSON IM. The effect of Citalopram pretreatment on neuronal responses to neuropsychological tasks in normal volunteers: an fMRI study. **Neuropsychopharmacology**, v. 30, n. 9, p. 1724-1734, 2005.

DEL-BEN CM, FERREIRA CA, ALVES-NETO WC, GRAEFF FG. Serotonergic modulation of face-emotion recognition. *Braz J Med Biol Research*, v. 41, n. 4, p. 263-269, 2008.

EKMAN P, FRIESEN WV. **Pictures of facial affect**. Palo Alto: Consulting Psychologists, 1976.

ETKIN A, KLEMENHAGEN KC, DUDMAN JT, ROGAN MT, HEN R, KANDEL ER, HIRSCH J. Individual differences in trait anxiety predict the response of the basolateral amygdala to unconsciously processed fearful faces. *Neuron*, v. 44, n. 6, p. 1043-1055, 2004.

EVERS EAT, VAN DER VEEN FM, VAN DEURSEN JA, SCHMITT JAJ, DEUTZ NEP, JOLLES J. The effect of acute tryptophan depletion on the BOLD response during performance monitoring and response inhibition in healthy male volunteers. *Psychopharmacology*, v. 187, n. 2, p. 200-208, 2006.

EWBANK MP, LAWRENCE AD, PASSAMONTI L, KEANE J, PEERS PV, CALDER AJ. Anxiety predicts a differential neural response to attended and unattended facial signals of anger and fear. *Neuroimage*, v. 44, n. 3, p.1144-1151, 2009.

FITZGERALD DA, ANGSTADT M, JELSONE LM, NATHAN PJ, PHAN KL . Beyond threat: Amygdala reactivity across multiple expressions of facial affect. *Neuroimage*, v. 30, n. 4, p. 1441-1448, 2006.

FRISTON K.J., ASHBURNER J., KIEBEL S.J., NICHOLS T.E., PENNY W.D. (edit.). **Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images**. 1<sup>st</sup> ed. London: Academic Press, 2007. 647 p.

FITZGERALD DA, ANGSTADT M, JELSONE LM, NATHAN PJ, PHAN KL . Beyond threat: Amygdala reactivity across multiple expressions of facial affect. *Neuroimage*, v. 30, n. 4, p. 1441-1448, 2006.

FU CHY, WILLIAMS SCR, CLEARE AJ, BRAMMER MJ, WALSH ND, KIM J, ANDREW CM, PICH EM, WILLIAMS PM, REED LJ, MITTERSCHIFFTHALER MT, SUCKLING J, BULLMORE ET. Attenuation of the neural response to sad faces in major depression by antidepressant treatment: a prospective, event-related functional magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*, v. 61, n. 9, p. 877-889, 2004.

FUENTES D, TAVARES H, CAMARGO CHP, GORENSTEIN C. Inventário de temperamento e de caráter de Cloninger – validação da versão em português. In: GORENSTEIN C, ANDRADE LHS, ZUARDI AW. **Escala de avaliação clínica em psiquiatria e psicofarmacologia**, São Paulo: Lemos Editorial, 2000. p. 363-376.

FUSAR-POLI P, ALLEN P, LEE F, SURGULADZE S, TUNSTALL N, FU CH, BRAMMER MJ, CLEARE AJ, MCGUIRE PK. Modulation of neural response to happy and sad faces by acute tryptophan depletion. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 193, n. 1, p. 31-44, 2007.

FUSAR-POLI P, PLACENTINO A, CARLETTI F, LANDI P, ALLEN P, SURGULADZE S, BENEDETTI F, ABBAMONTE M, GASPAROTTI R, BARALE F, PEREZ J, MCGUIRE P, POLITI P. Functional atlas of emotional faces processing: a voxel-based meta-analysis of 105 functional magnetic resonance imaging studies. **J Psychiatry Neurosciences**, v. 34, n. 6, p. 418-432, 2009.

GARCIA-LEAL C, DEL-BEN C, LEAL F, GRAEFF F, GUIMARÃES F. Escitalopram prolonged fear induced by simulated public speaking and released hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation. **J Psychopharmacology**, v. 00, n. 00, p. 1-12, 2009. doi:10.1177/0269881108101782

GEHRICKE JG, POTKIN SG, LESLIE FM, LOUGHLIN SE, WHALEN CK, JAMNER LD, MBOGORI J, FALLON JH. Nicotine-induced brain metabolism associated with anger provocation. **Behavioral and Brain Functions**, v. 5, n. 19, p. 1-6, 2009.

GRAEFF FG, GUIMARÃES FS, DE ANDRADE TG, DEAKIN JF. Role of 5-HT in stress, anxiety, and depression. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 54, n. 1, p. 129-141, 1996.

GRAEFF FG, VIANA MB, MORA PO. Dual role of 5-HT in defense and anxiety. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 21, n. 6, p. 791-799, 1997.

GRAEFF FG. Serotonina, matéria cinzenta periaquedutal e transtorno do pânico. **Rev Bras Psiquiatria**, v. 25, Suppl 2, p. 42-45, 2003.

GRAY, J.A., MCNAUGHTON, N., 2000. **The Neuropsychology of Anxiety: an Enquiry in to the Functions of the Septo-hippocampal System**, 2nd Edition. Oxford University Press, Oxford.

HAMANN, S., CANLI, T. Individual differences in emotion processing. **Curr. Opin. Neurobiology**, v. 14, n. 2, p. 233–238, 2004.

HARIRI AR, BOOKHEIMER SY, MAZZIOTTA JC. Modulating emotional responses: effects of a neocortical network on the limbic system. **Neuroreport**. 2000 Jan 17;11(1):43-8.

HARIRI AR, DRABANT EM, MUNOZ KE, KOLACHANA BS, MATTAY VS, EGAN MF, WEINBERGER DR. A susceptibility gene for affective disorders and the response of the human amygdala. **Arch Gen Psychiatry**, v. 62, n. 2, p. 146-152, 2005.

HARIRI AR, HOLMES A. Genetics of emotional regulation: the role of the serotonin transporter in neural function. **Trends in Cognitive Sciences**, v. 10, n. 4, p. 182-191, 2006.

HARMER CJ, BHAGWAGAR Z, PERRETT DI, VÖLLM BA, COWEN PJ, GOODWIN GM. Acute SSRI administration affects the processing of social cues in healthy volunteers. **Neuropsychopharmacology**. 2003 Jan;28(1):148-52.

HARMER CJ, MACKAY CE, REID CB, COWEN PJ, GOODWIN GM. Antidepressant drug treatment modifies the neural processing of nonconscious threat cues. **Biological Psychiatry**, v. 59, n. 9, p. 816-820, 2006.

HAXBY, J. V., HOFFMAN, E. A., AND GOBBINI, I. M. Human neural systems for face recognition of social communication. **Biological Psychiatry**, v. 51, n. 1, p. 59-67, 2002.

HAYWARD G, GOODWIN G, COWEN P J, HARMER C J. Low-dose tryptophan depletion in recovered depressed patients induces changes in cognitive processing without depressive symptoms. **Biol Psychiatry** 57: 517–524, 2005.

HENNENLOTTER A, SCHROEDER U. Partly dissociable neural substrates for recognizing basic emotions: a critical review. **Prog Brain Res**. 2006;156:443-56.

HETEM LA, DE SOUZA CJ, GUIMARÃES ES, ZUARDI AW, GRAEFF FG. Effect of d-fenfluramina on human anxiety. **Psychopharmacology**, Berlim, v. 127, n. 3, p. 276-282, 1996.

HORN NR, DOLAN M, ELLIOT R, DEAKIN JFW, WOODRUFF PWR. Response inhibition and impulsivity: an fMRI study. **Neuropsychologia**, v.41, n.14, p. 1959-1966, 2003.

IIDAKA T, OMORI M, MURATA T, KOSAKA H, YONEKURA Y, OKADA T, SADATO N. Neural interaction of the amygdala with the prefrontal and temporal cortices in the processing of facial expressions as revealed by fMRI. *J Cogn Neurosci*. 2001 Nov 15;13(8):1035-47.

JOCHAM G, ULLSPERGERA M. Neuropharmacology of performance monitoring. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 33, n. 1, p. 48-60, 2009

JUENGLING FD, SCHMAHL C, HESSLINGER B, EBERT D, BREMNER JD, GOSTOMZYK J, BOHUS M, LIEB K. Positron emission tomography in female patients with borderline personality disorder. **Journal of Psychiatry Research**, v. 37, n. 2, p. 109-115, 2003.

KESLER-WEST ML, ANDERSEN AH, SMITH CD, AVISON MJ, DAVIS CE, KRYSZCIO RJ, BLONDER LX. Neural substrates of facial emotion processing using fMRI. **Brain Res Cogn Brain Res**. 2001 Apr;11(2):213-26.

KILLGORE WD, YURGELUN-TODD DA. Activation of the amygdala and anterior cingulate during nonconscious processing of sad versus happy faces. **Neuroimage**, v. 21, n. 4, p. 1215-1223, 2004.

LÉVESQUE J, EUGÈNE F, JOANETTE Y, PAQUETTE V, MENSOUR B, BEAUDOIN G, LEROUX JM, BOURGOUIN P, BEAUREGARD M. Neural circuitry underlying voluntary suppression of sadness. **Biol Psychiatry**, v. 53, n. 6, p. 502-510, 2003.

LUCKI I. The spectrum of behaviors influenced by serotonin. **Biological Psychiatry**, v. 44, n. 3, p. 151-162, 1998.

MATSUO K, NICOLETTI M, NEMOTO K, HATCH JP, PELUSO MA, NERY FG, SOARES JC. A voxel-based morphometry study of frontal gray matter correlates of impulsivity. **Human Brain Mapping**, v. 30, n. 4, p. 1188-1195, 2009.

McNAUGHTON N and CORR PJ. A two-dimensional neuropsychology of defense: fear/anxiety and defensive distance. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 28, n. 3, p. 285-305, 2004.

McKIE S, DEL-BEN C, ELLIOTT R, WILLIAMS S, DEL VAI N, ANDERSON I, DEAKIN JF. Neuronal effects of acute citalopram detected by pharmacMRI. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 180, n. 4, p. 680-686, 2005.

MERENS W, BOOIJ L, HAFFMANS PJ, VAN DER DOES A. The effects of experimentally lowered serotonin function on emotional information processing and memory in remitted depressed patients. **J Psychopharmacology**, v. 22, n. 6, p. 653-662, 2008.

MOELLER FG, BARRATT ES, DOUGHERTY DM, SCHMITZ JM, SWANN AC. Psychiatric aspects of impulsivity. **Am J Psychiatry**, v. 158, n. 11, p. 1783-1793, 2001.

MONGEAU R, BLIER P, DE MONTIGNY C. The serotonergic and noradrenergic systems of the hippocampus: their interactions and the effects of antidepressant treatments. **Brain Research Bulletin**, v. 23, n. 3, p. 145-195, 1997.

MORK A, KREILGAARD M, SANCHEZ C. The R-enantiomer of citalopram counteracts escitalopram-induced increase in extracellular 5-HT in the frontal cortex of freely moving rats. **Neuropharmacology**, v. 45, n. 2, p. 167-173, 2003.

MURPHY SE, NORBURY R, O'SULLIVAN U, COWEN PJ, HARMER CJ. Effect of a single dose of citalopram on amygdala response to emotional faces. **Br J Psychiatry**, v. 194, n. 6, p. 535-540, 2009.

NADEEM HS, ATTENBURROW MJ, COWEN PJ. Comparison of the effects of citalopram and escitalopram on 5-Ht-mediated neuroendocrine responses. **Neuropsychopharmacology**, v. 29, n. 9, p. 1699-1703, 2004.

NEW AS, BUCHSBAUM MS, HAZLETT EA, GOODMAN M, KOENIGSBERG HW, LO J, ISKANDER L, NEWMARK R, BRAND J, O'FLYNN K, SIEVER LJ. Fluoxetine increases relative metabolic rate in prefrontal cortex in impulsive aggression. **Psychopharmacology**, Berlim, v. 176, n. 3-4, p. 451-458, 2004.

NOMURA M, OHIRA H, HANEDA K, IIDAKA T, SADATO N, OKADA T, YONEKURA Y. Functional association of the amygdala and ventral prefrontal cortex during cognitive evaluation of facial expressions primed by masked angry faces: an event-related fMRI study. **Neuroimage**. 2004 Jan;21(1):352-63.

NORBURY R, TAYLOR MJ, SELVARAJ S, MURPHY SE, HARMER CJ, COWEN PJ. Short-term antidepressant treatment modulates amygdala response to happy faces. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 206, n. 2, p. 197-204, 2009.

NORRIS H. The action of sedatives on brainstem oculomotor systems in man. **Neuropharmacology**, v. 10, n. 2, p. 181-191, 1971.

OLDFIELD RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. **Neuropsychologia**, v. 9, n. 1, p. 97-113, 1971.

PALLY R. The neurobiology of Borderline Personality Disorder: the synergy of "nature and nurture". **Journal of Psychiatric Practice**, v. 8, n. 3, p. 133-142, 2002.

PATTIJ T, VANDERSCHUREN LJ. The neuropharmacology of impulsive behaviour. **Trends Pharmacol Sci.**, v. 29, n. 4, p. 192-199, 2008.

PETERS J, KALIVAS PW, QUIRK GJ. Extinction circuits for fear and addiction overlap in prefrontal cortex. **Learn Memory**, v. 16, n. 5, p. 279-288, 2009.

PHILLIPS ML, DREVETS WC, RAUCH SL, LANE R. Neurobiology of emotion perception I: The neural basis of normal emotion perception. **Biological Psychiatry**, v. 54, n. 5, p 504-514, 2003.



PHILLIPS ML, WILLIAMS LM, HEINING M, HERBA CM, RUSSELL T, ANDREW C, BULLMORE ET, BRAMMER MJ, WILLIAMS SC, MORGAN M, YOUNG AW, GRAY JA. Differential neural responses to overt and covert presentations of facial expressions of fear and disgust. **Neuroimage**, v. 21, n. 4, p. 1484-1496, 2004.

PICHON S, DE GELDER B, GRÈZES J. Two different faces of threat. Comparing the neural systems for recognizing fear and anger in dynamic body expressions. **Neuroimage**, v. 47, n. 4, p. 1873-1883, 2009.

POSAMENTIER MT, ABDI H. Processing faces and facial expressions. **Neuropsychology Review**, v. 13, n. 3, p. 113-143, 2003.

ROCHA A, MARQUES MP, COELHO EB, LANCHOTE VL. Enantioselective analysis of citalopram and demethylcitalopram in human and rat plasma by chiral LC-MS/MS: application to pharmacokinetics. **Chirality**, v. 19, n. 10, p. 793-801, 2007.

RUBIA K, LEE F, CLEARE AJ, TUNSTALL N, FU CHY, BRAMMER M, McGUIRE P. Tryptophan depletion reduces right inferior prefrontal activation during response inhibition in fast, event-related fMRI. **Psychopharmacology**, v. 179, n. 4, p. 791-803, 2005.

SANCHEZ C, BERGQVIST PB, BRENNUM LT, GUPTA S, HOGG S, LARSEN A, WIBORG O. Escitalopram, the S-(+)-enantiomer of citalopram, is a selective serotonin reuptake inhibitor with potent effects in animal models predictive of antidepressant and anxiolytic activities. **Psychopharmacology**, Berlim, v. 167, n. 4, p. 353-362, 2003.

SCHMAHL CG, McGLASHAN TH, BREMNER JD. Neurobiological correlates of borderline Personality disorder. **Psychopharmacology Bulletin**, v. 36, n. 2, p. 69-87, 2002.

SCHROEDER, U., HENNENLOTTER, A., ERHARD, P., HASLINGER, B., STAHL, R., LANGE, K.W. AND CEBALLOS-BAUMANN, A.O. (2004) Functional neuroanatomy of perceiving surprised faces. **Hum. Brain Mapp.**, 23: 181–187.

SEIFRITZ E, BAUMANN P, MULLER MJ, ANNEN O, AMEY M, HEMMETER U, HATZINGER M, CHARDON F, HOLSBOER-TRACHSLER E. Neuroendocrine effects of a 20-mg citalopram infusion in healthy males. A placebo-controlled evaluation of citalopram as 5-HT function probe. **Neuropsychopharmacology**, v. 14, n. 4, p. 253-263, 1996.

SKODOL AE, SIEVER LJ, LIVESLEY WJ, GUNDERSON JG, PFOHL B, WIDIGER TA. The borderline diagnosis II: biology, genetics and clinical course. **Biological Psychiatry**, v. 51, n. 12, p. 951-963, 2002.

SOLOFF PH, MELTZER CC, GREER PJ, CONSTANTINE D, KELLY TM. A fenfluramine-activated FDG-PET study of borderline personality disorder. **Biological Psychiatry**, v. 47, n. 6, p. 540-547, 2000.

SOLOFF PH, MELTZER CC, BECKER C, GREER PJ, KELLY TM, CONSTANTINE D. Impulsivity and prefrontal hypometabolism in borderline personality disorder. **Psychiatry Research**, v. 123, n. 3, p. 153-163, 2003.

SPRENGELMEYER R, RAUSCH M, EYSEL UT, PRZUNTEK H: Neural structures associated with recognition of facial expressions of basic emotions. **Proc Biol Science**, v. 265, n. 1409, p. 1927–1931, 1998.

STEIN MB, SIMMONS AN, FEINSTEIN JS, PAULUS MP. Increased amygdala and insula activation during emotion processing in anxiety-prone subjects. **Am J Psychiatry**, v. 164, n. 2, p. 318-327, 2007.

STRAUSS MM, MAKRIS N, AHARON I, VANGEL MG, GOODMAN J, KENNEDY DN, GASIC GP, BREITER HC. fMRI of sensitization to angry faces. **Neuroimage**, v. 26, n. 2, p. 389-413, 2005.

SURCINELLI P, CODISPOTI M, MONTEBAROCCI O, ROSSI N, BALDARO B. Facial emotion recognition in trait anxiety. *J Anxiety Disord.*, v. 20, n. 1, p. 110-117, 2006.

SURGULADZE SA, BRAMMER MJ, YOUNG AW, ANDREW C, TRAVIS MJ, WILLIAMS SC, PHILLIPS ML. A preferential increase in the extrastriate response to signals of danger. **Neuroimage**. 2003 Aug;19(4):1317-28.

TALAIRACH J, TOURNOUX P. **Co-planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain**. New York: Thieme, 1988. 122 p.

TAVARES H. **Jogo patológico e suas correlações com o espectro impulsivo-compulsivo**. Tese (Doutorado). São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2000. 184 p.

VALDES IH, STEINBERG JL, NARAYANA PA, KRAMER LA, DOUGHERTY DM, SWANN AC, BARRATT ES, MOELLER FG. Impulsivity and BOLD fMRI activation in MDMA users and healthy control subjects. **Psychiatry Research**, v. 147, n. 2-3, p. 239-242, 2006.

VAN DER VEEN FM, EVERS EA, DEUTZ NE, SCHMITT JA. Effects of acute tryptophan depletion on mood and facial emotion perception related brain activation and performance in healthy women with and without a family history of depression. **Neuropsychopharmacology**, v. 32, n. 1, p. 216-224, 2007.

VÖLLM B, RICHARDSON P, STIRLING J, ELLIOTT R, DOLAN M, CHAUDHRY I, DEL-BEN C, MCKIE S, ANDERSON I, DEAKIN B. Neurobiological substrates of antisocial and borderline personality disorder: preliminary results of a functional fMRI study. **Criminal Behaviour and Mental Health**, v. 14, n. 1, p. 39-54, 2004.

VUILLEUMIER P, POURTOIS G. Distributed and interactive brain mechanisms during emotion face perception: Evidence from functional neuroimaging. **Neuropsychologia**, v 45, n 1, p. 174-194, 2007.

WHALEN PJ. Fear, Vigilance, and Ambiguity: Initial Neuroimaging Studies of the Human Amygdala. **Current Directions in Psychological Science**, v. 7, n. 6, p 177-188, 1998.

WHALEN PJ. The uncertainty of it all. **Trends Cogn Science**, v. 11, n. 12, p. 499-500, 2007.

WINDISCHBERGER C, LANZENBERGER R, HOLIK A, SPINDELEGGER C, STEIN P, MOSER U, GERSTL F, FINK M, MOSER E, KASPER S. Area-specific modulation of neural activation comparing escitalopram and citalopram revealed by pharmacofMRI: a randomized cross-over study. **Neuroimage**, v. 49, n. 2, p. 1161-1170, 2010.

ZUARDI AW, FINKELFARB E, BUENO OF, MUSTY RE, KARNIOL IG. Characteristics of the stimulus with delta 9-tetrahydrocannabinol produced by the mixture of cannabidiol. **Archives Internationales de Pharmacodynamie et Therapie**, v. 249, n. 1, p. 137-146, 1981.

ZUARDI AW, GUIMARAES FS, MOREIRA AC. Effect of cannabidiol on plasma prolactin, growth hormone and cortisol in human volunteers. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 26, n. 2, p. 213-217, 1993.

## Apêndice

### Triagem

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

**Anexos**

**Anexo 1**

**SCID Revisão Geral – modificada**

<b>Dados Demográficos</b>	Sexo: 1 Masculino 2 Feminino		Raça: 1 Branca 2 Negra 3 Oriental 4 Parda 5 Outras	
Data de Nascimento ___/___/___	Idade: _____			
Estado Civil	1 Solteiro 2 Casado 3 Amasiado		4 Divorciado 5 Viúvo	
Relacionamentos Anteriores				
Filhos (número e idade)				
Com quem reside				

**EDUCAÇÃO E TRABALHO**

Até que ano você estudou?	1 1º grau incompleto 2 1º grau completo 3 2º grau incompleto 4 2º grau completo 5 3º grau incompleto 6 3º grau completo	
Número de anos de estudo:		
Se não conseguiu completar o que pretendia, descreva o motivo		
Está trabalhando? O quê você faz? Há quanto tempo está nesse emprego? (se menos de 6 meses, porque deixou seu último emprego?) Se não está trabalhando, como você se sustenta?		

**PRESENÇA DE PSICOPATOLOGIA PRÉVIA**

<p>Você já procurou tratamento para algum tipo de problema psiquiátrico ou emocional?</p> <p><input type="checkbox"/> SIM: Para qual problema? Qual tratamento você recebeu? Usou medicações?)</p> <p><input type="checkbox"/> NÃO: Já houve algum período em que você, ou outra pessoa, achou que deveria procurar ajuda devido ao modo como você estava agindo?</p>	<p>1 Sim 2 Não</p>
<p>E tratamento para drogas ilícitas ou álcool?</p>	

<p>Em toda sua vida, qual foi o período em que você se sentiu mais chateado? (Por quê motivo? Como você se sentia?</p>	
<p>E o período em que você se sentiu melhor?</p>	

**PSICOPATOLOGIA DURANTE O ÚLTIMO MÊS**

<p>Como você passou este último mês?</p>	
<p>Aconteceu algo que você considerou particularmente difícil? Problemas no trabalho ou com a família?</p>	
<p>Como esteve seu humor?</p>	
<p>Quanto você tem bebido? (durante o último mês)</p>	
<p>Usou drogas ilícitas durante o último mês? (maconha, cocaína, ecstasy, crack, solventes)</p>	

**FUNCIONAMENTO SOCIAL**

<p>De que forma você aproveita seu tempo livre?</p>	
<p>Com quem, em geral?</p>	

<p><b>DIAGNÓSTICO MAIS PROVÁVEL</b></p>	
<p><b>DIAGNÓSTICOS QUE PRECISAM SER DESCARTADOS</b></p>	

### **AVALIAÇÃO MÉDICA GERAL**

Como está sua saúde física? Você tem algum outro problema de saúde?	
Já necessitou ficar internado ou ter feito algum tratamento prolongado? Para quê?	
Tem o hábito de tomar alguma medicação ou vitaminas?  Com que frequência? A quantidade tem aumentado ultimamente?	

<b>IDA</b>		
Alergias		
Cefaléias freqüentes ou intensas		
Tonturas		
Desmaios		
Oftalmopatias		
Otorrinopatias		
Infecções recorrentes		
Tireóide ou outra endocrinopatia		
Doenças de pele		
TGI		
Cardiovascular (HAS, arritmias)		
Respiratório (asma, DPOC)		
Neurológico (convulsões, TCE)		
Genitourinário (dispareunia, disfunção sexual)		

### EXAME FÍSICO

Altura	cm	FC	bpm
Peso	Kg	PA	mm/Hg
Cardiovascular			
Respiratório			
Abdome			
Neurológico			
Outros			



Anexo 2



www.hcrp.fmrp.usp.br



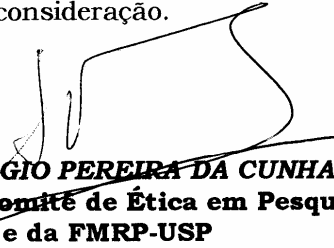
Ribeirão Preto, 20 de julho de 2006

Ofício nº 1997/2006  
CEP/SPC

**Prezado Senhor:**

O trabalho intitulado **“AVALIAÇÃO DO PROCESSAMENTO DE EMOÇÕES EM PACIENTES COM TRANSTORNO DE PERSONALIDADE BORDERLINE”**, foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 229ª Reunião Ordinária realizada em 17/07/2006, e enquadrado na categoria: **APROVADO**, bem como o **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**, de acordo com o Processo HCRP nº 5515/2006.

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

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

Ilustríssimo Senhor  
**ALCION SPONHOIZ JÚNIOR**  
**PROFª DRª CRISTINA MARTA DEL-BEN (Orientadora)**  
Depto. de Neurologia, Psiquiatria e Psicologia Médica  
Em mãos

HC - Campus Universitário  
Monte Alegre 14048-900 Ribeirão Preto SP

Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP-USP  
(016)3602-2228  
cep@hcrp.fmrp.usp.br

### Anexo 3

#### **TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO**

**NOME DA PESQUISA: Avaliação do processamento de emoções em pacientes com Transtorno de Personalidade *Borderline*.**

**PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Alcion Sponholz Junior CREMESP: 68318**

**DESCREVER ABAIXO AS INFORMAÇÕES DADAS AO PACIENTE SOBRE:**

**1. A justificativa e objetivo da pesquisa.**

Algumas pessoas apresentam dificuldades no controle dos seus impulsos e no controle de suas emoções. Quando esta dificuldade é muito intensa e provoca problemas no relacionamento com outras pessoas ou a pessoa passa a sofrer muito por ter estas características, ela pode ser portadora de transtorno de personalidade *Borderline*.

Nós estamos realizando um estudo para tentar compreender melhor como o cérebro destas pessoas controla os impulsos e reage às emoções. Nós pretendemos fazer isso colhendo imagens da atividade do cérebro enquanto a pessoa realiza uma tarefa psicológica, por meio de uma técnica chamada ressonância magnética funcional. Nós realizaremos este estudo com pessoas portadoras de transtorno de personalidade *Borderline* e com pessoas sem problemas emocionais e compararemos os resultados entre os dois grupos.

Existe no cérebro uma substância importante envolvida no seu funcionamento normal, no controle das emoções, dos impulsos, bem como na ansiedade e na depressão chamada serotonina. Neste estudo nós também gostaríamos de verificar os efeitos de uma medicação, chamada escitalopram, que aumenta a quantidade de serotonina nas áreas do cérebro que são ativadas por uma tarefa psicológica.

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

Para participar do estudo, você precisará vir ao hospital por três vezes. Inicialmente nós confirmaremos se você pode participar do estudo, fazendo algumas perguntas sobre a sua saúde, sobre problemas emocionais que você já tenha apresentado e realizando um exame físico.

A segunda visita será agendada de acordo com as fases do seu ciclo menstrual e sua disponibilidade. Nessa ocasião, você deverá preencher uma escala para nos dizer como você está se sentindo, marcando um ponto numa linha de 10 cm. Esta escala é bastante simples e você deverá preenchê-la em momentos diferentes, mas nós faremos um treinamento antes de iniciarmos os procedimentos. Você responderá também a algumas perguntas sobre comportamentos impulsivos que podem ocorrer com você. Você deverá tomar um comprimido que pode ser placebo (comprimido sem ação farmacológica específica) ou uma medicação chamada escitalopram. Nós precisaremos esperar cerca de 2 horas para que esta medicação atinja os níveis desejados no seu sangue. Durante este período, você permanecerá em um ambiente tranquilo e em repouso, mas não poderá dormir. Você será então posicionada na máquina de ressonância magnética. Você ficará deitada, sem se movimentar e um espelho será posicionado próximo à sua cabeça, de maneira que você possa ver uma tela branca onde nós projetaremos uma tarefa psicológica.

Você deverá permanecer em repouso durante os primeiros 7 minutos do exame, quando serão coletadas imagens para avaliar a estrutura do seu cérebro. Em seguida, você deverá realizar uma tarefa simples que tem duração de 20 minutos aproximadamente. Nós projetaremos faces de pessoas diferentes e você deverá apenas nos dizer se é o rosto de um homem ou de uma mulher. Você nos responderá isso apertando botões de uma caixa que será posicionada próxima à sua mão direita. Enquanto você realiza esta tarefa, nós colheremos imagens do seu cérebro. Depois, você deverá realizar outra tarefa, semelhante à primeira, fora da máquina de ressonância magnética envolvendo o reconhecimento de emoções. As tarefas têm duração de 20 a 30 minutos aproximadamente. Ao final da sessão, coletaremos uma amostra de seu sangue para dosarmos o nível da medicação.

A terceira visita ao hospital será uma repetição da segunda, mudando apenas o que será ingerido (quem tomou a medicação na primeira vez agora toma placebo e vice-versa). Nem você nem o avaliador saberão o que estará sendo ingerido.

### **3. Os desconfortos e riscos esperados.**

#### **O que é o escitalopram?**

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

Nós só poderemos lhe dizer se você tomou escitalopram ou placebo no final dos procedimentos deste estudo, caso contrário os resultados poderão ser comprometidos.

#### **Como é o exame de ressonância magnética?**

Para realizar o exame de ressonância magnética do seu cérebro você deverá permanecer deitada dentro de uma máquina com um campo magnético. As diferentes partes do cérebro e o sangue reagem de maneira diferente a este campo magnético o que nos permite, por meio de técnicas de computador, construir imagens do seu cérebro.

A máquina é barulhenta e você precisará permanecer por algum tempo quieta dentro de um tubo. A técnica de ressonância magnética trabalha por magnetismos e não envolve radiação, não havendo, portanto, riscos para a sua saúde. O único perigo conhecido é em relação a objetos metálicos que você possa ter no seu corpo, como implantes, próteses, *piercings*, ou que você possa estar carregando com você, como jóias e relógios. Antes de entrar na máquina, você deverá responder um questionário para nos certificarmos que você não tem nada metálico no seu corpo e nós solicitaremos que você deixe objetos metálicos fora da sala de exame. Objetos magnetizados, como cartões de crédito também devem ser mantidos fora da sala de exame, porque correm o risco de serem danificados pelo campo magnético da máquina. Nós tomaremos conta dos seus pertences durante o exame.

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

Não existem relatos de efeitos colaterais graves com o uso do escitalopram, nem com o exame de ressonância magnética funcional. Você pode se sentir desconfortável se tiver um dos efeitos colaterais descritos anteriormente e algumas pessoas acham desconfortável estar dentro da máquina de ressonância magnética. Para diminuir as chances de intercorrências, haverá sempre um médico disponível. Ao final da tarefa, você sairá da máquina de ressonância, e nós verificaremos como você está se sentindo, providenciaremos um lanche e o observaremos por alguns minutos. Você será liberada para ir embora apenas quando se sentir completamente bem. Caso haja necessidade, nós providenciaremos transporte.

É fundamental que você não faça uso de bebidas alcoólicas 48 horas antes dos procedimentos. Todo o procedimento será supervisionado por um médico psiquiatra.

Embora não sejam esperados efeitos colaterais, nós pedimos que você não faça nenhuma tarefa que exija sua completa atenção até o dia seguinte.

Caso seja detectada alguma anormalidade no seu cérebro nós notificaremos você e nos colocaremos à disposição para prestar esclarecimentos para seu médico ou pessoas da sua família, caso seja do seu interesse.

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

As seguintes condições seriam impeditivas para a participação neste estudo:

- Se você tem ou já teve alguma doença grave
- Se você estiver tomando medicações

- Se você participou de algum projeto de pesquisa que envolveu uso de drogas nos últimos 2 meses
- Se você tem ou já teve reações alérgicas a medicações
- Se você usa **mais do que 20 unidades de bebida alcoólica por semana** (uma lata de 330 ml de cerveja = 1 unidade, 1 copo de vinho = 1 unidade); se toma **mais do que 6 xícaras de café por dia**; se **fuma mais do que 10 cigarros por dia**; se usa drogas como maconha e cocaína. Estas medidas são tomadas para a sua segurança e conforto e pela possibilidade de interferência nos resultados

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

#### **É possível desistir do estudo?**

Você terá pelo menos 24 horas para pensar se você realmente quer participar deste estudo. Se você não quiser participar, tal decisão não lhe trará nenhum tipo de prejuízo. Caso você decida participar, você terá total liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento no transcorrer da pesquisa e deixar de participar do estudo.

Nós também nos comprometemos a fornecer informações atualizadas sobre o estudo e a esclarecer qualquer dúvida que surja no transcorrer do procedimento, ainda que isso possa afetar sua vontade de continuar participando. Da mesma forma, nós garantimos que seu nome será mantido em sigilo e que todas as informações fornecidas serão mantidas em segredo.

#### **Existe algum telefone para contato?**

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

#### **4. Os benefícios que se pode obter.**

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

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

1. A garantia de receber a resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento de qualquer dúvida a respeito dos procedimentos, riscos, benefícios e de outras situações relacionadas com a pesquisa e o tratamento a que serei submetido.
2. A liberdade de retirar o meu consentimento e deixar de participar do estudo, a qualquer momento, sem que isso traga prejuízo à continuidade do meu tratamento.
3. A segurança de que não serei identificado e que será mantido o caráter confidencial da informação relacionada à minha privacidade.
4. O compromisso de que me será prestada informação atualizada durante o estudo, ainda que esta possa afetar a minha vontade de continuar dele participando.
5. O compromisso de que serei devidamente acompanhado e assistido durante todo o período de minha participação no projeto, bem como de que será garantida a continuidade do meu tratamento, após a conclusão dos trabalhos de pesquisa.
6. O ressarcimento de eventuais despesas decorrentes da minha participação no projeto, a ser promovido pelo orçamento da pesquisa.

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

Ribeirão Preto, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2006.

---

**ASSINATURA DO PARTICIPANTE NO ESTUDO**

---

**ASSINATURA DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL**

Alcion Sponholz Junior CREMESP: 68318

Telefones: 3625-1844, 9992-9445

Title page

Efeito do escitalopram sobre o processamento de expressões emocionais,  
avaliado por ressonância magnética funcional.

Alcion Sponholz-Junior

Cristina M Del-Ben<sup>1</sup>

Rosana Shuhama<sub>1</sub>

Shane Mckie<sup>2</sup>

John Francis William Deakin<sup>2</sup>

Frederico G Graeff<sup>1</sup>

1 Division of Psychiatry, Faculty of Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo, Brazil.

2 Neuroscience and Psychiatry Unit, The University of Manchester, United Kingdom

Correspondence address:

Cristina Marta Del-Ben

Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP

Avenida Bandeirantes 3900, CEP: 14048-900.

Ribeirão Preto, SP, Brasil

Phone: +55 16 3602 2768; Fax: +55 16 3602 2544

Email: delben@fmrp.usp.br

**Resumo:** A impulsividade e a instabilidade afetiva são elementos centrais em vários transtornos psiquiátricos. No entanto, poucos estudos procuraram avaliar a correlação entre estes dois aspectos e a função serotoninérgica. Neste estudo associou-se o desafio farmacológico com a administração de dose única de escitalopram (20mg) para a avaliação da modulação das respostas hemodinâmicas provocadas por tarefa de reconhecimento implícito de expressões faciais em voluntárias saudáveis e sua correlação com os níveis de impulsividade, usando a técnica BOLD (*blood oxygen level dependent*) de ressonância magnética funcional. Também foi avaliado o efeito do escitalopram sobre o reconhecimento explícito de expressões faciais. Observou-se que, em função do nível de impulsividade da voluntária, o escitalopram modulou o aumento da resposta hemodinâmica em duas condições: 1) frente a faces de raiva em regiões envolvidas na tomada de decisão e controle emocional e motor (BA 11, putâmen e caudato) e 2) frente a faces de alegria em regiões envolvidas no processamento de emoções e controle da impulsividade (BA 47 e complexo amígdala-hipocampo). Em direção inversa, observou-se que o escitalopram, em função do nível de impulsividade, modulou a redução da resposta hemodinâmica: 1) frente a faces de medo em regiões envolvidas no processamento emocional e no sistema de ansiedade/defesa (BA 47, BA 32 e complexo amígdala-hipocampal) e 2) frente à apresentação de faces de tristeza em região de processamento do sentimento de tristeza (BA 24).. Observou-se na tarefa de reconhecimento explícito de expressões faciais que o escitalopram prejudicou o reconhecimento de faces de medo. Os resultados deste estudo apontam para uma modulação por traços de personalidade das respostas hemodinâmicas a expressões faciais. Além disso, observou-se uma atenuação da resposta hemodinâmica a faces de medo e de tristeza e aumento da resposta hemodinâmica a faces de alegria em regiões cerebrais previamente implicadas, respectivamente, na neurobiologia da ansiedade, da depressão e do controle de impulso e contribuem para uma melhor compreensão dos substratos neurais envolvidos nos efeitos farmacológicos de inibidores seletivos de recaptção de serotonina observados na prática clínica.

**PALAVRAS-CHAVE:** Ressonância magnética funcional. Escitalopram. Faces.

Emoção.

## **Introdução**

A impulsividade é um conceito multidimensional que incorpora falha na inibição da resposta, rápido processamento de informações, busca de novidade e incapacidade em postergar a gratificação. A impulsividade é uma característica fundamental de um grande número de transtornos psiquiátricos particularmente do Transtorno de Personalidade *Borderline* e do Transtorno de Personalidade Anti-social (HORN et al., 2003).

O sistema serotoninérgico parece estar envolvido na inibição da agressividade impulsiva. Estudos que avaliam a função serotoninérgica, por meio da mensuração dos níveis de metabólitos da serotonina no líquido, da resposta neuroendócrina, do nível plaquetário de serotonina, sugerem que diminuição da atividade serotoninérgica estaria associada com maior incidência de comportamento agressivo impulsivo (PALLY, 2002; SCHMAHL et al., 2002; SKODOL et al., 2002).

Além de a serotonina estar implicada no controle da impulsividade, vários estudos apontam para um importante papel desta na regulação do comportamento emocional, incluindo o reconhecimento de expressões faciais (Del-Ben et al., 2008). Expressões emocionais faciais são um importante meio de comunicação não verbal entre as pessoas e o rápido e eficiente reconhecimento destas expressões representa uma habilidade crucial para o bom funcionamento interpessoal.

A associação de desafios farmacológicos à técnica de Ressonância Funcional tem se mostrado muito útil para a investigação dos efeitos das drogas no metabolismo cerebral através das modificações hemodinâmicas observáveis pela técnica BOLD (*Blood Oxygen Level Dependent*). Utilizando um estímulo



de percepção não consciente, onde os voluntários eram solicitados a reconhecerem o gênero das faces, Cools *et al.* (2005) verificaram que a depleção de triptofano em voluntários saudáveis do sexo masculino aumentou a ativação da amígdala em resposta à apresentação de faces com expressão de medo, quando comparadas a faces com expressão de alegria ou a faces neutras. Esta resposta esteve diretamente correlacionada à sensibilidade ao medo, avaliada pelas escalas BIS/BAS (Behavioral Inhibition System/Behavioral Activation System), que foram desenvolvidas a partir do modelo de inibição comportamental proposto por Gray e Mc Naughton (2000). Utilizando um estímulo semelhante, com uma dose única de citalopram endovenoso (7,5 mg), foi observada atenuação da resposta hemodinâmica da amígdala direita e córtex orbitofrontal direito a faces aversivas (raiva, nojo e medo), quando comparadas a faces neutras, em voluntários masculinos (DELBEN *et al.*, 2005). Um pré-tratamento com citalopram na dose de 20 mg por sete dias atenuou a ativação da amígdala a faces de medo, comparadas a faces de alegria em voluntários de ambos os sexos (HARMER *et al.*, 2006). Mais recentemente, van der Veen *et al.* (2007) replicaram em mulheres os achados observados por Cools *et al.* (2005), mostrando uma correlação significativa entre sensibilidade ao medo (medida pela escala BIS) e maior ativação da amígdala direita por faces com expressão de medo, em contraste com faces expressando alegria, após depleção de triptofano.

No presente estudo associou-se o desafio farmacológico com a administração de escitalopram à Ressonância Magnética Funcional, avaliando-se o efeito do aumento agudo da função serotoninérgica sobre o desempenho em tarefa de ativação psicológica em voluntárias saudáveis, levando-se em conta traços de

personalidade relacionados à impulsividade. A hipótese a ser testada neste estudo é a de que a capacidade de controle de impulso interfere no processamento de emoções e que a serotonina modularia estes processos. Mais especificamente empregou-se a ressonância magnética funcional associada à administração de dose única de escitalopram (20mg) para avaliação da modulação das respostas hemodinâmicas provocadas por tarefa de reconhecimento implícito de expressões faciais em voluntárias saudáveis. Avaliou-se também o reconhecimento explícito de expressões faciais.

## **Métodos**

*Participantes do estudo:* A amostra foi composta por 17 mulheres saudáveis, que foram avaliadas em modelo duplo-cego, placebo controlado, em ordem pseudo-aleatória e em delineamento cruzado. Foram incluídas mulheres com idade entre 18 e 45 anos, que não preencheram critérios diagnósticos para transtornos mentais atuais ou passados e não apresentavam nenhuma condição médica geral. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética local e todas as participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

As voluntárias foram submetidas, inicialmente, a uma triagem para verificação de critérios mínimos de inclusão e exclusão previamente estabelecidos (apêndice 1). Posteriormente, foram submetidas à Entrevista Clínica Estruturada para DSM-IV versão clínica (SCID-IV-CV) traduzida e adaptada para o Português (DEL-BEN *et al.*, 2001) para a exclusão de outros quadros psiquiátricos atuais, incluindo abuso ou dependência de substâncias, e responderam a um questionário desenvolvido localmente para excluir condições médicas gerais, uso de medicações atuais com alguma ação

psicotrópica e contra-indicações para a realização da ressonância magnética. As voluntárias também foram submetidas à Entrevista Clínica Estruturada para o Eixo II do DSM-III-R (SCID-II-DSM-III-R) (DEL-BEN *et al.*, 1996) para exclusão de transtornos de personalidade. As voluntárias foram avaliadas com relação ao nível de impulsividade utilizando-se da *Barrat Impulsivity Scale* (BIS) versão 11 traduzida para o português (TAVARES, 2000). A classe socioeconômica das voluntárias foi avaliada pelo Critério de Classificação Socioeconômica Brasil (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE EMPRESAS DE PESQUISA, 2003), baseado no Levantamento Socioeconômico de 2000. A dominância manual foi avaliada utilizando-se o Inventário de Dominância Manual de Edimburgo (OLDFIELD, 1971), traduzido e adaptado para o português.

*Ativação farmacológica:* O escitalopram foi administrado por via oral, na dose de 20 mg, aguardando-se o período mínimo de 2 horas para que se atingissem níveis plasmáticos adequados da droga. As cápsulas, contendo comprimidos de escitalopram de 20 mg do laboratório Lundbeck ou placebo, foram preparadas pela Divisão de Farmácia Industrial do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo e repartidas em dois lotes, A e B, cujo código de identificação foi aberto apenas ao final dos procedimentos. As cápsulas foram distribuídas nas sessões experimentais de maneira pseudo-randômica e em ordem balanceada. As voluntárias que receberam a cápsula A na primeira sessão, receberam a cápsula B na segunda sessão experimental e vice-versa, de forma que todas receberam placebo e escitalopram, sendo controles de si mesmas. Constituíram-se, assim, dois grupos distintos de voluntárias: grupo 1 (PE),

composto por dez voluntárias que receberam placebo na primeira sessão e escitalopram na segunda e grupo 2 (EP), composto por sete voluntárias que receberam escitalopram na primeira sessão e placebo na segunda sessão experimental.

*Aquisição de neuroimagens:* As imagens estruturais e funcionais foram adquiridas no Centro de Ciências das Imagens e Física Médica da FMRP-USP, utilizando aparelho de Ressonância Magnética Siemens, modelo *Magneton Vision*, de 1.5 Tesla, com bobina de cabeça, quadratura e polarização circular. O aparelho estava em atividade regular no HC-FMRP – Serviço de Radiodiagnóstico em condições normais de funcionamento com manutenção periódica. As imagens funcionais foram adquiridas com seqüências EPI (Echo Planar Imaging) com os seguintes parâmetros: TR/TE – 5000/60 ms, ângulo – 90°, FOV – 220 mm, largura da fatia – 6mm, número de fatias – 16, matriz 64 x 64. Para a superposição sobre imagens de alta resolução T1, foram utilizados os seguintes parâmetros: TR/TE – 9,7/4,0 ms, ângulo – 12°, FOV – 256 mm, largura da fatia – 6mm, matriz 256 x 256, cobrindo ambos os hemisférios cerebrais, em seqüências do tipo gradiente echo, MPR. Durante a aquisição de neuroimagens foram apresentadas duas tarefas, em desenho de bloco, que serão detalhadas a seguir.

*Paradigma de estímulo emocional:* Na tarefa de reconhecimento implícito de expressões faciais, também em desenho de bloco, foram apresentadas fotos de atores representando diferentes expressões emocionais, provenientes do Pictures of Facial Affect Series (EKMAN e FRIESEN 1976). Seis emoções foram incluídas nesta tarefa: neutra (A), raiva (B), medo (C), asco (D), tristeza (E) e alegria (F), que foram apresentadas aleatoriamente segundo

delineamento ABABABABA, ACACACACA, ADADADADA, AEAEAEAEA, AF AF AF AF AF, com cada bloco durando 30 segundos. Para todos os blocos, as participantes apenas foram solicitadas a definir o sexo das pessoas nas fotos apertando um botão quando visualizada uma foto masculina, não sendo feita nenhuma pergunta específica a respeito das emoções representadas. A tarefa teve duração total de 22,5 minutos. Imediatamente após o procedimento dentro do aparelho de ressonância magnética, foi realizada a tarefa de reconhecimento explícito de expressões faciais desenvolvida na Unidade de Neurociências e Psiquiatria da Universidade de Manchester, do Reino Unido. Esta tarefa também consiste na apresentação de fotos de atores do *Pictures of Facial Affect Series* (EKMAN; FRIESEN 1976), mas nesse caso foi solicitado às voluntárias que discriminassem a expressão emocional representada, para cada foto apresentada sucessivamente na tela do computador. As voluntárias deveriam pressionar uma das teclas, previamente identificadas no teclado do computador, com sete emoções: neutra, alegria, tristeza, medo, raiva, asco e surpresa. Nesta tarefa as expressões faciais foram digitalmente modificadas, de maneira que a intensidade da emoção para cada expressão variou de 10 a 100%. Para cada emoção, foram apresentadas 40 faces, sendo 4 para cada gradação (2 faces do sexo masculino e 2 do sexo feminino). As fotos foram apresentadas durante 500 ms, com intervalo de 4.500 ms entre cada estímulo, caracterizado pela apresentação de uma tela branca. Em uma planilha específica do próprio programa pelo qual a tarefa foi apresentada foram registrados o tempo de resposta e a ocorrência de erro ou acerto para cada foto apresentada.

*Medidas subjetivas:* Para a avaliação de medidas subjetivas foram utilizados

dois instrumentos auto-aplicáveis: a Escala Analógica Visual do Humor (VAMS) e a Escala de Sintomas Somáticos (ESS). A VAMS, desenvolvida por Norris (1971) e traduzida e adaptada para o Português por Zuardi e Karniol (1981), é constituída de 16 itens, compostos por dois adjetivos antônimos, separados entre si por uma linha de 100 mm. As voluntárias deviam marcar com um traço vertical o ponto que melhor descreve como ela estava se sentindo naquele momento, em comparação com o seu estado habitual, que corresponde ao ponto central da linha. A escala é dividida em 4 fatores, determinados por análise fatorial (ZUARDI *et al.*, 1993): fatores ansiedade; sedação; prejuízo cognitivo e desconforto. A ESS consiste de 21 itens, compostos por queixas físicas relacionadas à ansiedade, com seis níveis de respostas possíveis (nada, muito pouco, pouco, moderadamente, muito, extremamente). Este instrumento tem sido utilizado em estudos com psicofármacos (ZUARDI *et al.*, 1993; HETEM *et al.*, 1996).

*Análise das imagens:* Os dados de ressonância magnética funcional foram analisados utilizando-se o pacote estatístico SPM5 (*Statistical Parametric Mapping* versão de 2005, *The Wellcome Department of Cognitive Neurology*, London, UK; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>), com modelo de efeitos randômicos. Na etapa de pré-processamento, as imagens foram realinhadas para correção de movimento, utilizando-se a primeira imagem adquirida como referência. As imagens foram também normalizadas espacialmente utilizando-se o modelo do *Montreal Neurological Institute* (MNI) (ASHBURNER; FRISTON, 2005; FRISTON *et al.*, 2007). Em seguida, as imagens foram suavizadas com a utilização de um filtro Gaussiano de 10 mm, para facilitar a avaliação inter-sujeitos.

Após o pré-processamento, a análise de primeiro nível foi efetuada nas imagens de cada participante, utilizando-se do método GLM (*General Linear Model*) em delineamento de bloco, para modelar as mudanças de sinal BOLD (*Blood Oxygenation Level-Dependent*). Os mapas estatísticos obtidos desta análise foram combinados em análise de segundo nível, usando-se ANOVA de uma via para se investigar o efeito principal da tarefa. Pelo uso de contrastes no GLM, as respostas hemodinâmicas estimadas nos blocos controle foram subtraídas das respostas obtidas durante os blocos de ativação, revelando as áreas onde houve modulação do sinal associado com o desempenho na tarefa, independentemente do tratamento farmacológico. As comparações efetuadas foram faces com expressão emocional menos faces com expressão neutra. Nas áreas mostrando efeito principal da tarefa, as respostas hemodinâmicas ao placebo foram subtraídas das respostas sob efeito do escitalopram, para identificar as áreas onde o escitalopram aumentou a resposta hemodinâmica à tarefa. A subtração em sentido contrário foi efetuada para identificar as áreas onde o escitalopram atenuou a resposta hemodinâmica à tarefa. Os mapas estatísticos foram analisados com nível de significância de  $p < 0,05$  ( $Z > 3,09$ ), sendo que somente foram considerados agrupamentos de 10 ou mais vóxeis contíguos. Foi realizada uma análise de covariância entre a modulação farmacológica da resposta hemodinâmica (nível do sinal BOLD) às expressões faciais com o escore total que cada voluntária pontuou na BIS (*Barrat Impulsivity Scale*), para comparação entre as áreas de ativação sob efeito do escitalopram e sob placebo, utilizando-se o teste  $t$  pareado. Esta análise foi realizada considerando-se como região de interesse (ROI) o giro frontal inferior, o giro frontal médio, a ínsula, o cíngulo anterior, a amígdala, o hipocampo, o

caudato e o putâmen. Estas áreas foram escolhidas levando-se em consideração estudos anteriores que demonstraram envolvimento destas regiões cerebrais com controle da impulsividade e modulação do sistema serotoninérgico. Os mapas estatísticos foram analisados com nível de significância de  $p < 0,05$  ( $Z > 3,09$ ), sendo que somente foram considerados agrupamentos de 10 ou mais vóxeis contíguos.

*Análise de dados subjetivos e comportamentais:* Os dados foram analisados utilizando-se o pacote estatístico SPSS versão 16.0. Os quatro fatores da VAMS e o escore total da ESS foram analisados através da ANOVA de medidas repetidas (Huynh-Feldt). Foram considerados os fatores: tratamento (placebo ou escitalopram) e fases da sessão experimental (inicial, basal, pré-RMf 1, pós-RMf 2 e final). Para a análise do desempenho na tarefa de reconhecimento explícito de expressões faciais foi inicialmente calculada a área sob a curva (area under the curve, AUC) das porcentagens de respostas corretas para cada nível de intensidade de emoção (10 níveis), para cada emoção, para ambos os sexos e para ambos os tratamentos, como um índice individual de precisão na tarefa. O desempenho das voluntárias na tarefa foi analisado por meio de ANOVA de medidas repetidas (Huynh-Feldt), sendo considerados como fatores intra-sujeito a emoção (raiva, asco, medo, tristeza, surpresa e alegria) e o sexo da face (feminino e masculino), e o tratamento como fator entre-sujeitos. Uma análise preliminar para avaliar possíveis efeitos da repetição das sessões experimentais foi efetuada considerando o fator ordem da administração do tratamento. Interações significativas foram avaliadas por meio do teste ANOVA de medidas repetidas para cada emoção. Uma MANCOVA de medidas repetidas também foi aplicada, tendo como covariado os escores totais da BIS.



## Resultados

Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos de tratamento no escore total da BIS [ $F(1,17) = 3,21$ ;  $p = 0,920$ ] ou nos subfatores impulsividade motora [ $F(1,17) = 0,35$ ;  $p = 0,565$ ], impulsividade cognitiva [ $F(1,17) = 0,02$ ;  $p = 0,898$ ] e impulsividade por falta de planejamento [ $F(1,17) = 0,20$ ;  $p = 0,663$ ].

Com relação aos quatro fatores da VAMS, observamos que os grupos não diferiram quanto às medidas subjetivas de ansiedade [fator tratamento  $F(1,15) = 2,26$ ;  $p = 0,15$ ; interação entre fases e tratamento  $F(4,56) = 1,58$ ;  $p = 0,20$ ] e desconforto [fator tratamento  $F(1,15) = 2,0$ ;  $p = 0,18$ ; interação entre fases e tratamento  $F(4,55) = 0,95$ ;  $p = 0,44$ ]. Na sub-escala prejuízo cognitivo, as voluntárias sob efeito de escitalopram observaram diferença estatisticamente significativa com maior prejuízo na medida ao final da sessão [fator tratamento  $F(1,15) = 1,68$ ;  $p = 0,22$ ; interação entre fases e tratamento  $F(4,60) = 4,17$ ;  $p = 0,005$ ]. Sob efeito do escitalopram as voluntárias reportaram mais sedação durante toda a sessão, medidas pela VAMS [fator tratamento  $F(1,15) = 15,71$ ;  $p = 0,001$ ], independentemente da fase da sessão experimental [interação entre fases e tratamento  $F(6,60) = 0,47$ ;  $p = 0,76$ ].

Com relação às queixas somáticas medidas pela Escala de Sintomas Somáticos, observamos que o fator tratamento apresentou uma tendência à significância estatística [ $F(1,15) = 3,58$ ;  $p = 0,08$ ], com fator fases de tratamento estatisticamente significativo [ $F(2,30) = 11,28$ ;  $p = 0,0002$ ], porém sem interação tratamento versus fases [ $F(2,33) = 1,32$ ;  $p = 0,28$ ]. Estes achados mostram um aumento das queixas somáticas em ambos os grupos principalmente a partir da medida pré-IRMf.

*Ressonância magnética funcional:*

Com a covariação pelos escores individuais da BIS e análise por ROI, os efeitos da modulação das respostas hemodinâmicas pelo escitalopram atingiram significância estatística ( $Z > 3,09$ ) e a direção desta modulação variou dependendo da emoção estudada, conforme pode ser observado na tabela 1.

Observamos que para faces de raiva o escitalopram modulou o sinal BOLD positivamente no putâmen direito, no caudato esquerdo e no giro frontal médio direito (BA 11) (figura 1), sendo que no caudato com um valor de Z apresentando tendência à significância estatística ( $Z = 3,06$ ).

Quando comparamos a modulação do escitalopram às faces de medo observamos resultados na direção inversa aos achados às faces de raiva, com o sinal BOLD sendo modulado negativamente no giro frontal médio esquerdo (BA 47), no giro frontal inferior bilateralmente (BA 47), no cíngulo anterior esquerdo (BA 32) e no complexo amígdala-hipocampal bilateralmente (figura 2), sendo que à esquerda com um valor de Z apresentando tendência à significância estatística ( $Z = 3,07$ ).

O resultado da modulação BOLD frente à administração de escitalopram quando expostas às faces de tristeza mostrou uma tendência à modulação negativa da resposta hemodinâmica em cíngulo anterior direito (BA 24) (figura 3) com valor de  $Z = 3,05$ .

Em sentido oposto, a exposição às faces de alegria apresentou modulação positiva do sinal BOLD pelo escitalopram em giro frontal inferior esquerdo, giro frontal médio esquerdo e no complexo amígdala-hipocampal bilateralmente (figura 4).

*Reconhecimento explícito de expressões faciais:* não foram observados efeitos significativos da repetição da sessão experimental no desempenho das voluntárias na tarefa de reconhecimento explícito de expressões faciais de emoções básicas [ $F(1,14) = 0,81$ ;  $p = 0,384$ ]. Faces femininas foram identificadas com maior precisão do que faces masculinas [fator sexo da face  $F(1,160) = 71,94$ ;  $p < 0,001$ ], independentemente do tratamento [interação sexo da face & tratamento  $F(1,16) = 0,41$ ;  $p = 0,531$ ].

Expressões de alegria e surpresa foram reconhecidas com maior precisão do que as emoções negativas [fator emoção  $F(5,76) = 13,86$ ;  $p < 0,001$ ]. Observou-se também uma tendência a diferenças significativas entre as emoções quanto ao efeito do tratamento farmacológico [interação emoção & tratamento  $F(5,76) = 2,28$ ;  $p = 0,058$ ]. Uma ANOVA de medidas repetidas aplicada em cada emoção separadamente mostrou que o escitalopram, em comparação com o placebo, prejudicou a identificação de expressões faciais de medo [ $F(1,16) = 4,83$ ;  $p = 0,043$ ]. A covariação pelo escore total da BIS do desempenho na identificação de expressões faciais de medo manteve a significância estatística [ $F(1,15) = 4,303$ ;  $p = 0,056$ ] em níveis limítrofes. A figura 5 apresenta estes resultados.

## **Discussão**

Vários estudos de neuroimagem têm investigado o papel modulatório dos traços de personalidade sobre a atividade neural relacionada à regulação das emoções (CANLI, 2004; HAMANN E CANLI, 2004; ANTONUCCI *et al.*, 2006;

VALDES *et al.*, 2006; MATSUO *et al.*, 2009; CREMERS *et al.*, 2010). No estudo atual, a covariação da resposta hemodinâmica à apresentação visual de faces com valência emocional, com relação aos níveis totais da BIS, apresentou resultados distintos, conforme a emoção apresentada.

O escitalopram modulou positivamente a resposta hemodinâmica à apresentação de faces de raiva no putâmen, caudato e giro frontal médio (BA 11). A ativação do putâmen do caudato vem de encontro com os achados de Critchley *et al.* (2000), que revelam o envolvimento de áreas do neocórtex no processamento da resposta às informações emocionais das faces, principalmente as relacionadas ao comportamento emocional e ao controle social. O aumento da ativação destas áreas estaria associado à inibição da resposta comportamental a estímulos aversivos (STRAUSS *et al.*, 2005).

O giro frontal médio foi uma região encontrada em outros estudos que utilizaram a emoção de raiva como estímulo emocional (FITZGERALD *et al.*, 2006; ALIA-KLEIN *et al.*, 2009; GEHRICKE *et al.*, 2009); esta região também tem sido envolvida no processamento cognitivo para resolução de conflitos.

A modulação das emoções de raiva representa um componente importante para a adaptação social e relacionamento interpessoal. Por outro lado, a elevada impulsividade e dificuldades no controle da expressão de raiva estão relacionadas ao comportamento agressivo e violento (ALIA-KLEIN *et al.*, 2009). No presente estudo foi observado que o escitalopram modulou positivamente a resposta hemodinâmica do putâmen, caudato e giro frontal médio, quando covariada com os níveis de impulsividade. Estes achados corroboram o efeito modulador do sistema serotoninérgico sobre áreas relacionadas ao controle comportamental e à tomada de decisão frente a

emoções conflitivas, em função do nível de impulsividade.

Observou-se redução da resposta hemodinâmica, sob efeito do escitalopram, no giro frontal médio esquerdo (BA47), giro frontal inferior bilateralmente (BA 47), cíngulo anterior esquerdo (BA 32) e complexo amígdala-hipocampo, bilateralmente, frente à exposição de faces de medo, covariando-se com os níveis de impulsividade. Estas regiões estão diretamente envolvidas com o processamento de emoções, principalmente quanto ao desenvolvimento do significado emocional do estímulo e para a produção de estados afetivos (SPRENGELMEYER *et al.*, 1998; PHILLIPS *et al.*, 2003). A depleção de triptofano levou a um aumento da resposta hemodinâmica da amígdala direita com a exposição às faces de medo, em comparação às faces de alegria, correlacionando-se os níveis de resposta hemodinâmica com a sensibilidade dos voluntários à ameaça (Cools *et al.*, 2005). Na direção contrária, a infusão endovenosa de citalopram levou a uma redução da resposta hemodinâmica, comparada ao placebo, no córtex frontal orbitolateral (BA 47) direito e na amígdala direita, frente à visualização de faces de medo (Anderson *et al.*, 2007).

O escitalopram modulou negativamente a resposta hemodinâmica no cíngulo anterior (BA 24) às faces de tristeza, quando covariada com a impulsividade. Concordante com o presente estudo, Killgore e Yurgelun-Todd (2004) encontraram ativação do cíngulo anterior, sob visualização subliminar (20ms), de faces de tristeza, comparadas com as faces neutras (100ms). Esta região também foi identificada em estudo de Lévesque *et al.* (2003), com a indução de estados de tristeza a partir da visualização de trechos de filmes tristes, comparando com a supressão voluntária deste estado emocional. Os autores encontraram, na fase de indução da tristeza e correlacionando com o

estado subjetivo apontado pelas voluntárias, aumento da resposta hemodinâmica do córtex frontal ventro-lateral direito (BA 47), do cíngulo anterior esquerdo (BA 24/32) e da ínsula esquerda. Os autores associam a ativação do cíngulo anterior à percepção do estado afetivo de tristeza.

Com relação à manipulação do sistema serotoninérgico e à visualização de faces de tristeza, Fusar-Poli *et al.* (2007) conduziram estudo com depleção de triptofano, e encontraram redução da resposta hemodinâmica no giro frontal superior e medial direitos e no córtex parietal e occipital, bilateralmente, além de aumento da resposta hemodinâmica na região frontal, estendendo-se para frontal inferior e giro pré-central. Fu *et al.* (2004), em estudo com pacientes deprimidas do sexo feminino, submetidas a tratamento com fluoxetina, 20 mg/dia por 8 semanas, comparadas com voluntárias saudáveis, encontraram correlação positiva com a recuperação dos sintomas depressivos, mensurados pela escala de Hamilton para depressão, com atenuação da resposta hemodinâmica no cíngulo anterior, bilateralmente (BA 24/32), no estriado ventral direito e no cerebelo, bilateralmente. Estes achados corroboram os encontrados no presente estudo, onde a administração aguda de escitalopram determinou redução da resposta hemodinâmica do cíngulo anterior (BA 24) a faces de tristeza, quando covariada com os níveis de impulsividade.

Neste estudo observamos ainda que o escitalopram promoveu aumento da resposta hemodinâmica do giro frontal médio e inferior esquerdo (BA 47) e do complexo amígdala-hipocampal, bilateralmente quando foram apresentadas faces de alegria, covariando com níveis de impulsividade. A depleção de triptofano provocou redução da resposta hemodinâmica à exposição de faces de alegria em cíngulo posterior e giro lingual bilateralmente, também foi

observado aumento da resposta hemodinâmica em giro frontal inferior esquerdo e giro temporal médio esquerdo (FUSAR-POLI *et al.*, 2007). A administração de citalopram 20mg por 7 a 10 dias em voluntários saudáveis promoveu aumento da resposta hemodinâmica em amígdala bilateralmente frente à visualização de faces de alegria (NORBURY *et al.*, 2009). Os achados destes estudos se apresentam na mesma direção dos encontrados no presente estudo, onde o escitalopram modulou positivamente a resposta hemodinâmica em amígdala bilateralmente e giro frontal inferior e médio esquerdos frente à visualização de faces de alegria quando covariada com os níveis de impulsividade.

Com relação à tarefa de reconhecimento explícito de expressões faciais, este estudo observou que a administração aguda de 20 mg de escitalopram por via oral, comparada ao placebo, em mulheres jovens e saudáveis, prejudicou o reconhecimento da expressão facial de medo. Os estudos que investigam o reconhecimento de expressões faciais sob efeito de modulação serotoninérgica têm apresentado resultados contraditórios, principalmente com relação ao reconhecimento da expressão facial de medo. A administração de citalopram, 10mg, por via endovenosa, em mulheres saudáveis promoveu aumento do reconhecimento da expressão de medo (Harmer *et al.*, 2003). Mulheres com história de depressão apresentaram aumento do reconhecimento de faces de medo quando comparadas a mulheres sem história de depressão, sendo que a administração de citalopram, 10mg, endovenoso inverteu este resultado, aumentando o reconhecimento de faces de medo em mulheres sem história de depressão, e reduzindo este mesmo reconhecimento naquelas com história de depressão (BHAGWAGAR *et al.*, 2004). O tratamento com citalopram, 20

mg/dia, por 7 dias promoveu redução do reconhecimento de faces de medo em voluntários saudáveis de ambos os sexos (Harmer *et al.*, 2006). A administração aguda de citalopram 20 mg aumentou o reconhecimento de faces de medo em um grupo de voluntários saudáveis de ambos os sexos (BROWNING *et al.*, 2007). Em um grupo de pacientes tratados de depressão, a depleção de triptofano em alta dose produziu redução no reconhecimento de faces de medo, quando comparada ao placebo ou à depleção de triptofano em baixa dose (MERENS *et al.*, 2008). É provável que as diferenças nos achados dentre os diversos estudos estejam relacionadas às diferentes metodologias empregadas, às diferenças com relação à dose e via de administração das medicações e mesmo ao tempo de tratamento.

Ao integrarmos os resultados de neuroimagem e de dados comportamentais deste estudo podemos observar que, com relação à exposição a faces de medo, o escitalopram promoveu redução da resposta hemodinâmica na amígdala e na área BA 47, quando covariada com níveis de impulsividade. Os dados comportamentais correspondentes à visualização das faces de medo mostram redução do reconhecimento destas faces, o que é coerente com o achado de neuroimagem.

Sumarizando, os resultados obtidos neste estudo apontam para uma modulação por traços de personalidade das respostas hemodinâmicas a expressões faciais. Além disso, observou-se uma atenuação da resposta hemodinâmica a faces de medo e de tristeza e aumento da resposta hemodinâmica a faces de alegria em regiões cerebrais previamente implicadas, respectivamente, na neurobiologia da ansiedade, da depressão e do controle de impulso e contribuem para uma melhor compreensão dos substratos neurais



envolvidos nos efeitos farmacológicos de inibidores seletivos de recaptação de serotonina observados na prática clínica.

**Referências Bibliográficas:**

ALIA-KLEIN N, GOLDSTEIN RZ, TOMASI D, WOICIK PA, MOELLER SJ, WILLIAMS B, CRAIG IW, TELANG F, BIEGON A, WANG GJ, FOWLER JS, VOLKOW ND. Neural mechanisms of anger regulation as a function of genetic risk for violence. **Emotion**, v. 9, n. 3, p. 385-396, 2009.

ANDERSON IM, DEL-BEN CM, MCKIE S, RICHARDSON P, WILLIAMS SR, ELLIOTT R, DEAKIN JF. Citalopram modulation of neuronal responses to aversive face emotions: a functional MRI study. **Neuroreport**, v. 18, n. 13, p. 1351-1355, 2007.

ANTONUCCI AS, GANSLER DA, TAN S, BHADELIA R, PATZ S, FULWILER C. Orbitofrontal correlates of aggression and impulsivity in psychiatric patients.

**Psychiatry Research**, v. 147, n. 2-3, p. 213-220, 2006.

ASHBURNER J, FRISTON KJ. Unified segmentation. **Neuroimage**, v.26, n. 3, p. 839-851, 2005.

BHAGWAGAR Z, COWEN PJ, GOODWIN GM, HARMER CJ. Normalization of enhanced fear recognition by acute SSRI treatment in subjects with a previous history of depression. **Am J Psychiatry**, v. 161, n. 1, p. 166-168, 2004.

BROWNING M, REID C, COWEN PJ, GOODWIN GM, HARMER CJ. A single dose of citalopram increases fear recognition in healthy subjects. **J Psychopharmacology**, v. 21, n. 7, p. 684-690, 2007.

CANLI, T. Functional brain mapping of extraversion and neuroticism: learning from individual differences in emotion processing. **Journal of Personality**, v. 72, n. 6, p. 1105–1132, 2004.

COOLS R, CALDER AJ, LAWRENCE AD, CLARK L, BULLMORE E, ROBBINS TW. Individual differences in threat sensitivity predict serotonergic modulation of amygdala response to fearful faces. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 180, n. 4, p. 670-679, 2005.

CREMERS HR, DEMENESCU LR, ALEMAN A, RENKEN R, VAN TOL MJ, VAN DER WEE NJ, VELTMAN DJ, ROELOFS K. Neuroticism modulates amygdala-prefrontal connectivity in response to negative emotional facial expressions. **Neuroimage**, v. 49, n. 1, p. 963-970, 2010.

DEL-BEN CM, RODRIGUES CRC, ZUARDI AW. Reliability of the Portuguese version of the structured clinical interview for DSM-III-R (SCID) in a Brazilian sample of psychiatric outpatients. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 29, n. 12, p. 1675-1682, 1996.

DEL-BEN CM, VILELA JAA, CRIPPA JAS, HALLAK JEC, LABATE CM, ZUARDI AW. Confiabilidade da "Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV – Versão Clínica" traduzida para o português. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v. 23, n. 3, p. 156-159, 2001.

DEL-BEN CM, DEAKIN JFW, McKIE S, DELVAI NA, WILLIAMS SR, ELLIOT R, DOLAN M, ANDERSON IM. The effect of Citalopram pretreatment on neuronal responses to neuropsychological tasks in normal volunteers: an fMRI study. **Neuropsychopharmacology**, v. 30, n. 9, p. 1724-1734, 2005.

DEL-BEN CM, FERREIRA CA, ALVES-NETO WC, GRAEFF FG. Serotonergic

modulation of face-emotion recognition. *Braz J Med Biol Research*, v. 41, n. 4, p. 263-269, 2008.

EKMAN P, FRIESEN WV. **Pictures of facial affect**. Palo Alto: Consulting Psychologists, 1976.

FITZGERALD DA, ANGSTADT M, JELSONE LM, NATHAN PJ, PHAN KL . Beyond threat: Amygdala reactivity across multiple expressions of facial affect. **Neuroimage**, v. 30, n. 4, p. 1441-1448, 2006.

K.J. FRISTON, J. ASHBURNER, S.J. KIEBEL, T.E. NICHOLS, W.D. PENNY (edit.). **Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images**. 1<sup>st</sup> ed. London: Academic Press, 2007. 647 p.

FU CHY, WILLIAMS SCR, CLEARE AJ, BRAMMER MJ, WALSH ND, KIM J, ANDREW CM, PICH EM, WILLIAMS PM, REED LJ, MITTERSCHIFFTHALER MT, SUCKLING J, BULLMORE ET. Attenuation of the neural response to sad faces in major depression by antidepressant treatment: a prospective, event-related functional magnetic resonance imaging study. **Arch Gen Psychiatry**, v. 61, n. 9, p. 877-889, 2004.

FUSAR-POLI P, ALLEN P, LEE F, SURGULADZE S, TUNSTALL N, FU CH, BRAMMER MJ, CLEARE AJ, MCGUIRE PK. Modulation of neural response to happy and sad faces by acute tryptophan depletion. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 193, n. 1, p. 31-44, 2007.

FUSAR-POLI P, PLACENTINO A, CARLETTI F, LANDI P, ALLEN P, SURGULADZE S, BENEDETTI F, ABBAMONTE M, GASPAROTTI R, BARALE F, PEREZ J, MCGUIRE P, POLITI P. Functional atlas of emotional faces processing: a voxel-based meta-analysis of 105 functional magnetic resonance imaging studies. **J Psychiatry Neurosciences**, v. 34, n. 6, p. 418-432, 2009.

GEHRICKE JG, POTKIN SG, LESLIE FM, LOUGHLIN SE, WHALEN CK, JAMNER LD, MBOGORI J, FALLON JH. Nicotine-induced brain metabolism associated with anger provocation. **Behavioral and Brain Functions**, v. 5, n. 19, p. 1-6, 2009.

HAMANN, S., CANLI, T. Individual differences in emotion processing. **Curr. Opin. Neurobiology**, v. 14, n. 2, p. 233–238, 2004.

HARMER CJ, BHAGWAGAR Z, PERRETT DI, VÖLLM BA, COWEN PJ, GOODWIN GM. Acute SSRI administration affects the processing of social cues in healthy volunteers. **Neuropsychopharmacology**. 2003 Jan;28(1):148-52.

HARMER CJ, MACKAY CE, REID CB, COWEN PJ, GOODWIN GM. Antidepressant drug treatment modifies the neural processing of nonconscious threat cues. **Biological Psychiatry**, v. 59, n. 9, p. 816-820, 2006.

HETEM LA, DE SOUZA CJ, GUIMARÃES ES, ZUARDI AW, GRAEFF FG. Effect of d-fenfluramina on human anxiety. **Psychopharmacology**, Berlim, v. 127, n. 3, p. 276-282, 1996.

HORN NR, DOLAN M, ELLIOT R, DEAKIN JFW, WOODRUFF PWR. Response inhibition and impulsivity: an fMRI study. **Neuropsychologia**, v.41, n.14, p. 1959-1966, 2003.

KILLGORE WD, YURGELUN-TODD DA. Activation of the amygdala and anterior cingulate during nonconscious processing of sad versus happy faces. **Neuroimage**, v. 21, n. 4, p. 1215-1223, 2004.

LÉVESQUE J, EUGÈNE F, JOANETTE Y, PAQUETTE V, MENSOUR B, BEAUDOIN G, LEROUX JM, BOURGOUIN P, BEAUREGARD M. Neural circuitry underlying voluntary suppression of sadness. **Biol Psychiatry**, v. 53, n. 6, p. 502-510, 2003.

MATSUO K, NICOLETTI M, NEMOTO K, HATCH JP, PELUSO MA, NERY FG, SOARES JC. A voxel-based morphometry study of frontal gray matter correlates of impulsivity. **Human Brain Mapping**, v. 30, n. 4, p. 1188-1195, 2009.

MERENS W, BOOIJ L, HAFFMANS PJ, VAN DER DOES A. The effects of experimentally lowered serotonin function on emotional information processing and memory in remitted depressed patients. **J Psychopharmacology**, v. 22, n. 6, p. 653-662, 2008.

NORBURY R, TAYLOR MJ, SELVARAJ S, MURPHY SE, HARMER CJ, COWEN PJ. Short-term antidepressant treatment modulates amygdala response to happy faces. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 206, n. 2, p. 197-204, 2009.

OLDFIELD RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. **Neuropsychologia**, v. 9, n. 1, p. 97-113, 1971.

PALLY R. The neurobiology of Borderline Personality Disorder: the synergy of "nature and nurture". **Journal of Psychiatric Practice**, v. 8, n. 3, p. 133-142, 2002.

PHILLIPS ML, WILLIAMS LM, HEINING M, HERBA CM, RUSSELL T, ANDREW C, BULLMORE ET, BRAMMER MJ, WILLIAMS SC, MORGAN M, YOUNG AW, GRAY JA. Differential neural responses to overt and covert presentations of facial expressions of fear and disgust. **Neuroimage**, v. 21, n. 4, p. 1484-1496, 2004.

SCHMAHL CG, McGLASHAN TH, BREMNER JD. Neurobiological correlates of borderline Personality disorder. **Psychopharmacology Bulletin**, v. 36, n. 2, p. 69-87, 2002.

SKODOL AE, SIEVER LJ, LIVESLEY WJ, GUNDERSON JG, PFOHL B, WIDIGER TA. The borderline diagnosis II: biology, genetics and clinical course. **Biological Psychiatry**, v. 51, n. 12, p. 951-963, 2002.

SPRENGELMEYER R, RAUSCH M, EYSEL UT, PRZUNTEK H: Neural structures associated with recognition of facial expressions of basic emotions. **Proc Biol Science**, v. 265, n. 1409, p. 1927–1931, 1998.

STRAUSS MM, MAKRIS N, AHARON I, VANGEL MG, GOODMAN J, KENNEDY DN, GASIC GP, BREITER HC. fMRI of sensitization to angry faces. **Neuroimage**, v. 26, n. 2, p. 389-413, 2005.

TAVARES H. **Jogo patológico e suas correlações com o espectro impulsivo-compulsivo**. Tese (Doutorado). São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2000. 184 p.

VALDES IH, STEINBERG JL, NARAYANA PA, KRAMER LA, DOUGHERTY DM, SWANN AC, BARRATT ES, MOELLER FG. Impulsivity and BOLD fMRI activation in MDMA users and healthy control subjects. **Psychiatry Research**, v. 147, n. 2-3, p. 239-242, 2006.

VAN DER VEEN FM, EVERS EA, DEUTZ NE, SCHMITT JA. Effects of acute tryptophan depletion on mood and facial emotion perception related brain activation and performance in healthy women with and without a family history of depression. **Neuropsychopharmacology**, v. 32, n. 1, p. 216-224, 2007.

ZUARDI AW, FINKELFARB E, BUENO OF, MUSTY RE, KARNIOL IG. Characteristics of the stimulus with delta 9-tetrahydrocannabinidiol produced by the mixture of canabidiol. **Archives Internationales de Pharmacodynamie et Therapie**, v. 249, n. 1, p. 137-146, 1981.

ZUARDI AW, GUIMARAES FS, MOREIRA AC. Effect of cannabidiol on plasma

prolactin, growth hormone and cortisol in human volunteers. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 26, n. 2, p. 213-217, 1993.





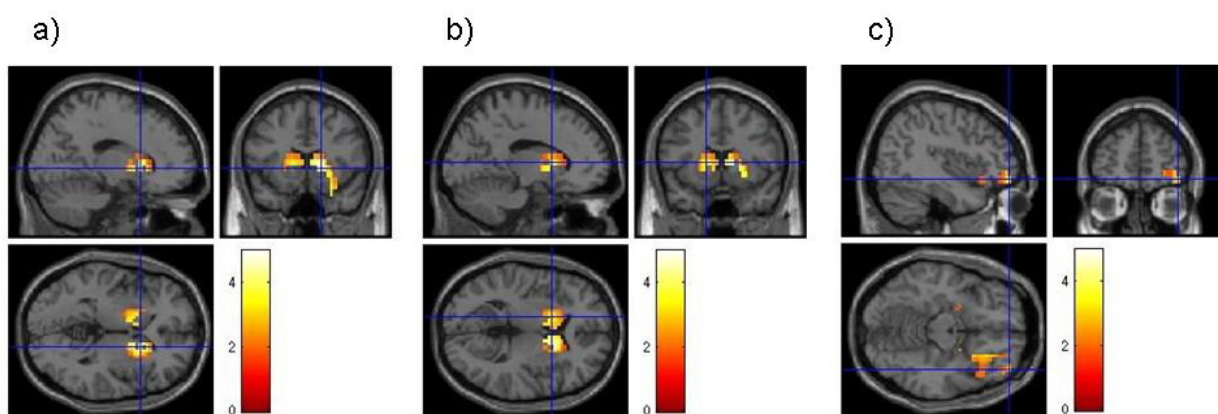


Figura 1: Mapa estatístico das áreas ativadas em resposta ao estímulo visual de faces de raiva sobreposto a uma imagem de alta resolução, covariado pelo score total da BIS. Áreas de ativação máxima de vóxeis em: a) putâmen direito, b) caudato esquerdo e c) giro frontal médio direito, sob efeito de escitalopram > placebo,  $p < 0,05$ .

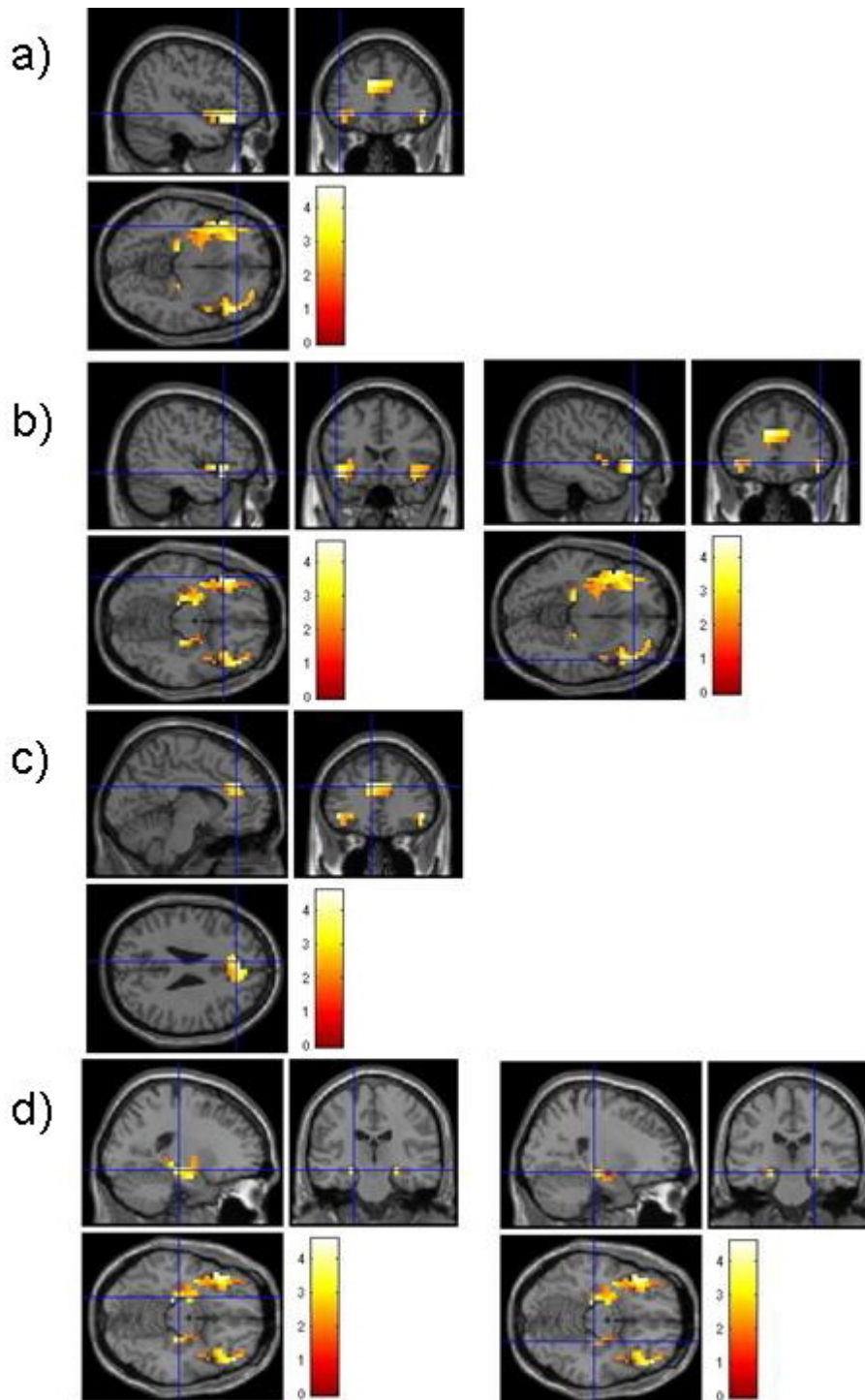


Figura 2. Mapa estatístico das áreas ativadas em resposta ao estímulo visual de faces de medo sobreposto a uma imagem de alta resolução covariado pelo escore total da BIS. Áreas de ativação máxima de vóxeis em: a) giro frontal médio esquerdo, b) giro frontal inferior bilateralmente, c) cíngulo anterior esquerdo, d) complexo amígdala-hipocampal bilateralmente sob efeito de placebo > escitalopram,  $p < 0,05$ .

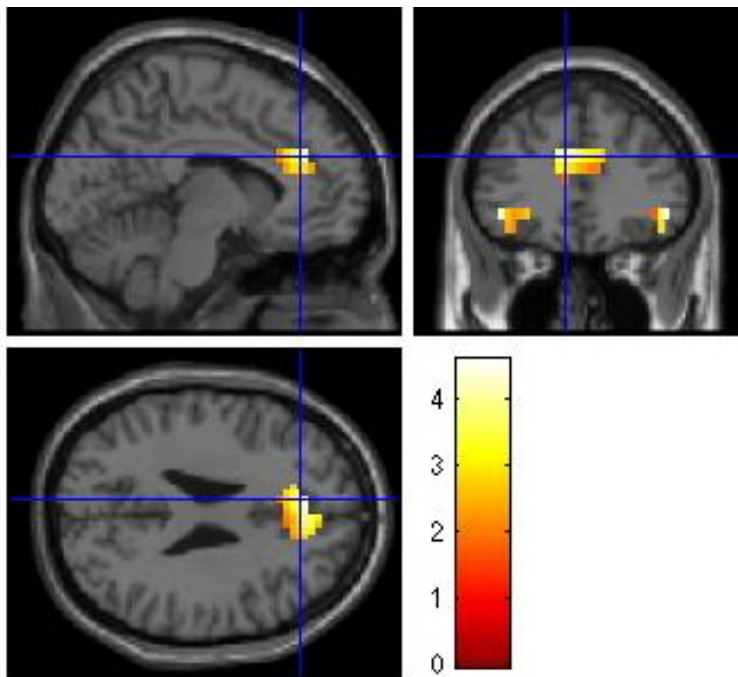


Figura 3. Mapa estatístico das áreas ativadas em resposta ao estímulo visual de faces de tristeza sobreposto a uma imagem de alta resolução covariado pelo score total da BIS. Áreas de ativação máxima de vóxeis em cíngulo anterior direito sob efeito de placebo > escitalopram,  $p < 0,05$ .

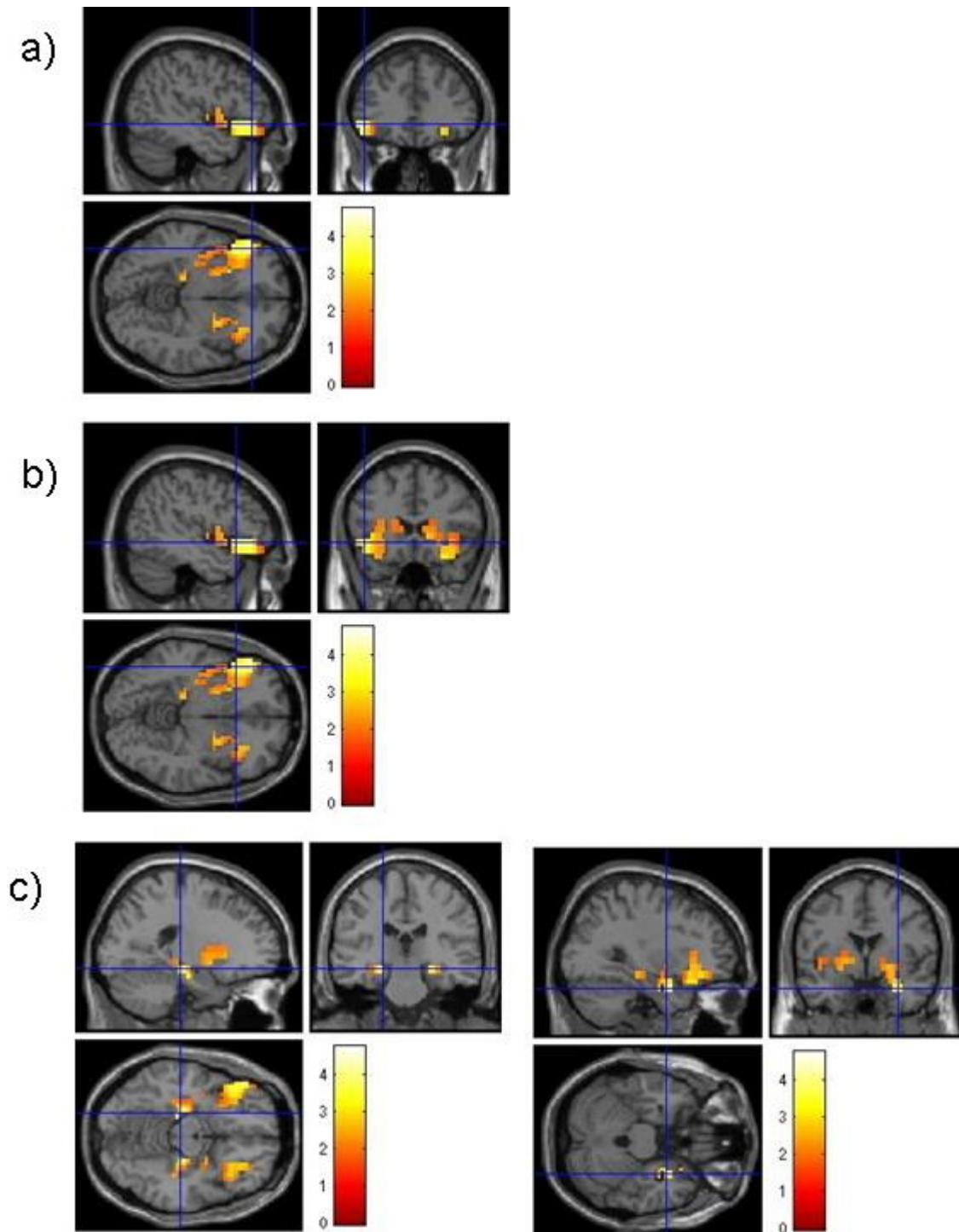


Figura 4. Mapa estatístico das áreas ativadas em resposta ao estímulo visual de faces de alegria sobreposto a uma imagem de alta resolução covariado pelo escore total da BIS. Áreas de ativação máxima de vóxeis em: a) giro frontal médio esquerdo, b) giro frontal inferior esquerdo, c) complexo amígdala-hipocampal bilateralmente sob efeito de escitalopram > placebo,  $p < 0,05$ .

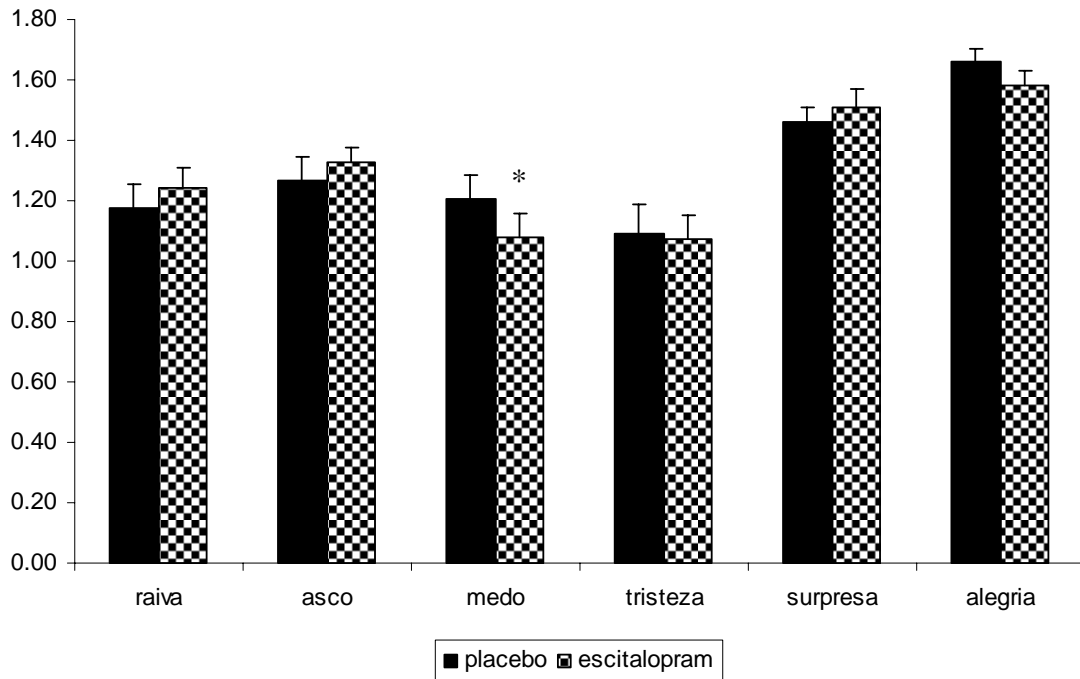


Figura 5. Efeito de uma dose única de 20 mg de escitalopram (barras quadriculadas), comparado ao placebo (barras pretas), sobre a acurácia na identificação de seis expressões faciais de emoções básicas por 17 mulheres saudáveis, avaliadas em um delineamento cruzado, duplo cego e placebo controlado. Um asterisco significa diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) nas comparações individuais de cada emoção.

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)