

César Augusto Queiroz Ferreira

**Efeito agudo do diazepam no processamento de
emoções em voluntários saudáveis: avaliação
comportamental e por neuroimagem**

Dissertação de mestrado a ser submetida ao
Programa de Pós Graduação em Saúde Mental
da Faculdade de Medicina da Universidade de
São Paulo para a obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Prof. Dra. Cristina Marta Del-Ben

Ribeirão Preto, 2008

Livros Grátis

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

Milhares de livros grátis para download.

FICHA CATALOGRÁFICA

Ferreira, César Augusto Queiroz

Efeito agudo do diazepam no processamento de emoções em voluntários saudáveis: avaliação comportamental e por neuroimagem.
69 p.: il.; 30 cm

Dissertação de mestrado apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Área de Concentração: Saúde Mental.
Orientadora: Prof. Dra. Cristina Marta Del-Ben

1. expressões faciais 2. neuroimagem funcional 3. diazepam
4. ansiedade

*Dedico esta obra à minha esposa Lavine por
sua compreensão, carinho e apoio não só na
elaboração deste trabalho, mas durante toda a
nossa convivência*

Agradecimentos

Primeiramente gostaria de agradecer à paciência, dedicação e orientação e ao incentivo constante da Profa. Dra. Cristina Marta Del-Ben. Aprendi muito com ela durante estes anos, pois esteve presente não só como orientadora, mas como amiga também.

Gostaria também de agradecer ao apoio do Prof. Frederico Guilherme Graeff e ao Prof. Prof. Dráulio Barros de Araújo.

Ao companheiro Tiago Arruda Sanches, meus agradecimentos, por toda a abnegação e dedicação neste projeto; sua ajuda foi imprescindível.

Agradeço à Técnica da Ressonância Magnética Sandra e aos amigos de Pós Graduação Wolme Cardoso Neto, Vinícius Guandalini Guapo, Alcion Sponholz e a Rosana Shuhama por ajudarem na coleta de dados e triagem dos voluntários, além de tornar os finais de semana muito agradáveis no Laboratório de Ressonância.

Agradeço à secretária Márcia, pelo apoio técnico e burocrático, ao Vilela pelo trabalho com os computadores.

À todos os voluntários que participaram deste projeto, pois imagino o quanto deve ser difícil ter ficado imóvel dentro da máquina.

Aos amigos que encontrei em Ribeirão Preto, Régis, Mácio, Stella, Lucas, Ludmila, Mateus, Duda pela amizade, companhia e incentivo.

E, por fim, porém não menos importante, à minha querida família, meu pai José Maurício, à minha mãe Rachel e ao meu irmão Renato, pela presença constante, mesmo que em pensamento, pela companhia, pelo amor e por me darem suporte necessário para que eu chegasse até aqui.

Resumo

O reconhecimento de informações com valência emocional, oriundas do meio ambiente, é crucial para a adaptação e para o funcionamento social. Em particular, o reconhecimento de expressões faciais tem sido considerado fundamental para o processamento das emoções básicas. Estudos de neuroimagem e com pacientes com lesões cerebrais sugerem que o processamento de diferentes expressões faciais parece ser controlado por circuitos neurais parcialmente distintos. Outras evidências advêm de estudos que avaliam os efeitos de drogas psicoativas na percepção de expressões emocionais. Com relação às drogas ansiolíticas, existem evidências de que o diazepam prejudicaria o reconhecimento de expressões faciais e, em particular, de raiva e medo. No entanto, existem evidências de prejuízo global do reconhecimento das expressões emocionais com dose única de 15 mg de diazepam, o que pode ser atribuído aos efeitos sedativos provocadas por doses mais altas desse benzodiazepínico, ao invés de uma modulação específica do reconhecimento de expressões faciais. Além disso, os estudos desenvolvidos até o momento adotaram paradigmas complexos, que envolvem combinações de emoções em diferentes gradações, o que poderia interferir no desempenho dos voluntários na tarefa. Além disso, até o momento, apenas um estudo avaliou, por meio de ressonância magnética funcional, os efeitos de benzodiazepínicos sobre as ativações neuronais provocadas por expressões faciais evidenciando que o lorazepam atenuaria a ativação da amígdala. Portanto, o objetivo deste estudo foi verificar o efeito da administração oral de uma dose única de 10 mg de diazepam na identificação de expressões faciais de emoções básicas (raiva, asco, medo, tristeza, surpresa e alegria), levando-se em consideração o desempenho (acurácia) em tarefa de reconhecimento explícito de expressões faciais e na modulação da resposta hemodinâmica da amígdala, para faces de medo e raiva, por meio da técnica Bold (*Blood Oxygen Level Dependent*) de ressonância magnética funcional, em estudo de delineamento cruzado (cross-over), duplo-cego, placebo controlado e ordem randômica. A amostra foi composta por 12 voluntários saudáveis, do sexo masculino, com idade variando entre 19 e 31 anos (média = 24,83 DP = 3,16). Os dados foram analisados por meio de ANOVA de medidas repetidas, com correções de Huynh-Feldt e o teste de Bonferroni foi utilizado para as análises *post hoc*. Independentemente da modulação farmacológica, emoções positivas (alegria) foram reconhecidas mais facilmente do que emoções negativas. Além disso, algumas expressões, como asco, tristeza e surpresa, foram reconhecidas mais facilmente em faces femininas do que em faces masculinas. Não foram encontradas diferenças significativas entre os tratamentos nas medidas subjetivas, mas houve uma diferença significativa na tarefa de reconhecimento de expressões faciais de emoções básicas. O diazepam, na dose de 10 mg, prejudicou seletivamente o reconhecimento de expressões de medo em relação ao placebo, não se encontrando prejuízo para o reconhecimento das demais expressões. Na ressonância magnética funcional, o diazepam promoveu uma atenuação da amígdala direita para as expressões faciais de medo, sem efeitos sobre as respostas hemodinâmicas a faces de raiva. Esses resultados sugerem um papel do sistema gabaérgico no processamento de emoções de medo.

Abstract

The recognition of information with emotional valence arising from environment is crucial for adaptation and social functioning. Facial expression recognition has been considered as fundamental in basic emotion processing. Neuroimaging studies and data from brain damage patients suggest that different facial expressions processing are controlled by partially distinguished neural circuits. Other evidences coming from studies that evaluated the effects of psychoactive drugs in the perception of emotional expressions. Regarding to ansiolytic drugs there are evidences that diazepam would impair facial expression recognition of anger and fear. However there are evidences of global impairment in emotional expression recognition with a single dose of 15 mg of diazepam that can be attributed to sedative effects caused by high doses of benzodiazepine instead of a specific modulation of facial expression recognition. Moreover, studies developed so far have adopted complex paradigms that involve combinations of different levels of emotions, what could interfere in volunteers' performance. As far as we know, only one study evaluated by functional magnetic resonance image (fMRI) the effects of benzodiazepines over neuronal activation provoked by facial expressions. This study has shown that lorazepam reduced the activation of amygdala and insula to fearful, angry and happy faces, in comparison to a sensory motor task. This study was aimed to verify the effects of a single dose of 10 mg of diazepam given orally to healthy volunteers. Twelve healthy males aged between 19 and 31 years old (mean = 24,83, sd = 3,16) completed two experimental sessions each (crossover design), in a randomized, balanced order, double-blind design. Images were acquired on a Siemens Magnetom Vision 1.5 T scanner using single shot echo planar sequences. An oral dose of diazepam 10 mg or placebo was given 60 minutes before the scanning. In a blocked design task, subjects were presented with pictures of neutral (A) and aversive (B) (angry and fearful) faces from the Pictures of Facial Affect Series (Ekman and Friesen 1976). The blocks lasted 30 seconds in an ABABABABA design for each aversive emotion. Whole-brain images were acquired over 4.5 minutes for each emotion, in a randomized order. Subjects were asked to identify the gender of the faces. Data were analysed using BrainVoyager tm (version QX) with a general linear model and normalized to Talairach space. Group comparisons (multystudy) have been done using a fixed effects analyses. In a behavioral paradigm, participants were presented to a task composed by six basic emotions (anger, disgust, fear, happiness, sadness and surprise) from the Pictures of Facial Affect Series (Ekman and Friesen, 1976) that have been morphed between neutral and each standard emotion in 10% steps. Behavioral data were analyzes through MANOVA with repeated measures . Independently of pharmacologic modulation, positive emotions (happiness) were recognized more accurately than negative emotions and disgust, sadness and surprise were recognize more easely on female than males faces. No significant differences between the treatments (placebo or diazepam) have been found on subjective measures. Diazepam on a dose of 10 mg selectively impaired the recognition of fearful expressions in the volunteers with low trait anxiety levels. No effects have been found in other emotions. In comparison to neutral faces, fearful faces increased the neuronal response of amygdala bilaterally, whereas no differences of the activation of amygdala to angry faces have been found. Diazepam attenuated the hemodynamic response of right amygdala to facial expressions of fear with no effects over response to angry faces. These results suggest that the gabaergic system may play a role in the processing of fearful faces.

Índice

1-Introdução	9
1.1-Percepção de expressões faciais de emoções básicas	9
1.2-Substratos Neurais do processamento de expressões faciais	10
1.3-Modulação farmacológica da percepção de expressões faciais de emoções básicas	12
1.3.1-Manipulação Serotoninérgica	13
1.3.2-Manipulação Noradrenérgica	17
1.3.3-Manipulação Gabaérgica	19
1.4-Justificativa	25
2-Objetivos	27
2.1-Ojetivo Geral	27
2.2-Ojetivo Específico	27
3-Métodos	28
3.1-Participantes do estudo	28
3.2-Aspectos éticos	29
3.3-Ativação Farmacológica	30
3.4-Medidas Subjetivas	31
3.5-Neuroimagem funcional por ressonância magnética na tarefa de reconhecimento implícito de expressões faciais	33
3.5.1-Aquisição de neuroimagem	33
3.5.1.1-Equipamento	33
3.5.1.2-Neuroimagem funcional	33
3.5.1.3-Imagens Estruturais	34
3.5.2-Paradigma experimental	35
3.5.2.1-Tarefa de reconhecimento implícito de expressões faciais	35
3.5.2.2-Tarefa de reconhecimento explícito de expressões faciais	35
3.6-Procedimentos	37
3.7-Análise estatística	38
3.8-Análise de imagens	39
4-Resultados	41
4.1-Inventário de Ansiedade Traço-Estado, formulário traço (IDATE-T)	41
4.2-Escala Visual Analógica do Humor (VAMS)	41
4.2.1-Fator ansiedade	41
4.2.2-Fator sedação mental	42
4.2.3-Fator confusão mental	43
4.2.4-Fator desconforto	44
4.3-Escala de Sintomas Somáticos (ESS)	45
4.4-Tarefa de reconhecimanto explícito de expressões faciais	46
4.4.1-Comparação entre emoções	46
4.4.2-Gênero das faces	47
4.4.3-Efeitos de tratamento	48
4.5-Modulação pelo diazepam das ativações neuronais de amígdala provocadas por expressões faciais de medo e raiva	50
5-Discussão	52

6-Conclusões	60
Referências Bibliográficas	61
Anexos	69

1 - Introdução

1.1 – Percepção de expressões faciais de emoções básicas

O reconhecimento de informações com valência emocional, oriundas do meio ambiente, é crucial para a adaptação e para o funcionamento social. Em particular, o reconhecimento de expressões faciais tem sido considerado fundamental para o processamento das emoções básicas. Devido à sua importância, nas últimas três décadas, o processamento de expressões faciais tem sido objeto de estudo em seus vários aspectos, tanto universais como culturais e, a cada momento, novas questões são levantadas (Ekman, 1993).

Darwin sugeriu em seu livro “A expressão das emoções no homem e nos animais” (1872) que as manifestações emocionais originam-se em movimentos e posturas que indicam para outros animais disposições comportamentais. No ser humano, a expressão facial das emoções consideradas como básicas (alegria, medo, raiva, tristeza, asco e surpresa) é semelhante em diferentes culturas, desempenhando um papel crítico nas interações sociais. Prova disso é que crianças, pouco tempo após o nascimento, preferem olhar para faces em detrimento de outros objetos (Morton e Jonhson 1991). Além disso, as crianças têm predileção por imitar expressões faciais a partir de idades muito tenras (Haxby et al.2002). Estas considerações levaram Ekman e Friesen a desenvolverem um banco de dados com fotos de atores de ambos os sexos expressando as emoções básicas, denominado *Pictures of Facial Affect* (Ekman & Friesen, 1976). Este conjunto de informações a respeito do reconhecimento de expressões faciais tem sido amplamente utilizado por diferentes grupos de pesquisas, como estímulo para o processamento de emoções.

1.2 – Substratos neurais do processamento de expressões faciais de emoções básicas

Haxbi et al. (2002) propôs que a percepção facial em humanos é mediada por um sistema de distribuição neuronal constituído de regiões múltiplas e bilaterais. Este sistema teria uma organização hierárquica composta por um sistema de análise visual da face, que seria formado por três regiões distintas. A primeira destas regiões seria o giro occipital inferior que teria a função de captar as características gerais da percepção facial. Esta região se conectaria a duas outras regiões, o sulco temporal superior e o giro fusiforme. O sulco temporal superior avaliaria aspectos mutáveis da face, como a percepção da direção do olhar da face, a expressão da face e os movimentos labiais. O giro fusiforme lateral teria por função analisar os aspectos invariáveis da face, que dão a identidade única de cada face.

Este sistema de análise visual da face emitiria conexões com uma extensa trama neuronal com funções cognitivas distintas que podem atuar em concordância com o sistema de análise visual para dar significado às faces.

O sulco temporal superior conectaria-se com o sulco intraparietal, responsável pela análise da direção espacial, relacionada ao movimento da cabeça e a direção dos olhos e com o córtex auditivo, relacionado com a análise do conteúdo fonético, que viria junto com o estímulo facial. O giro fusiforme lateral estaria conectado ao giro temporal anterior que processaria informações relativas à identidade da pessoa, nome e informações biográficas. Ambas as regiões estariam conectadas com a amígdala, ínsula e sistema límbico, responsáveis pelo processamento de emoções e resposta emocional

adequada. A amígdala parece ter um papel central nos processos de relevância social que as expressões faciais podem informar ao ser humano.

Evidências experimentais sugerem que o sistema límbico estaria envolvido no processamento de emoções (Papez, 1937; LeDoux, 1996) e os avanços das técnicas de neuroimagem têm permitido que essas hipóteses sejam testadas em humanos.

O processamento de diferentes expressões faciais parece ser controlado por circuitos neurais parcialmente distintos (Adolphs et al., 1996; Damasio et al., 2000). Estudos com pacientes que apresentam lesão neurológica localizada sugerem que haja uma dominância hemisférica para o processamento de emoções, com um papel preferencial do hemisfério direito (Adolphs et al., 1996). Outras evidências indicam que haja uma preferência de processamento de emoções negativas à direita e de emoções positivas à esquerda (Davidson, 1992; Derryberry e Tucker, 1992).

Os estudos de neuroimagem funcional sugerem que a amígdala, uma estrutura subcortical pertencente ao sistema límbico, esteja implicada no reconhecimento de expressões faciais de medo, tristeza e alegria (Schneider et al., 1994; Breiter et al., 1996; Morris et al., 1996; Phillips et al., 1997, 1998; Baird et al., 1999; Blair et al., 1999; Drevets et al., 2000; Whalen et al., 1998; Hariri et al., 2000; Adolphs, 2002; Phan et al., 2002; Phillips et al., 2003), embora existam evidências de que ela possa ter um papel mais geral no reconhecimento de expressões faciais (Breiter et al., 1996; Winston et al., 2003; Fitzgerald et al., 2003). Nas faces de alegria, o assunto é controverso, sendo reportados tanto aumento como diminuição da ativação da amígdala (Breiter et al., 1996; Morris et al., 1996). Estudos clínicos mostram que pessoas com lesões de amígdala apresentam prejuízo severo no reconhecimento de expressões faciais de medo (Adolphs

et al., 1994; Adolphs et al., 1994, Calder et al., 1996) e de tristeza (Adolphs et al., 1994; Schmolck e Squire, 2001).

Por outro lado, os estudos de neuroimagem funcional têm implicado a ínsula, estrutura relacionada às sensações viscerais, no reconhecimento de expressões faciais de asco (Phillips et al., 1997; Wicker et al., 2003; Phillips et al., 2003). Além disso, pacientes com Doença de Huntington apresentam prejuízo no reconhecimento de expressões emocionais de asco (Sprengelmeyer et al., 1996 a; b), o que sugere que regiões fronto-estriatais e, especialmente, os gânglios da base estejam envolvidos no reconhecimento de expressões faciais de asco, já que estas regiões estão implicadas na Doença de Huntington.

As faces de raiva são conhecidas como norteadoras do comportamento dos outros, em situações onde regras sociais ou expectativas são violadas (Averill, 1982). O córtex orbitofrontal está crucialmente implicado neste tipo de função (Dias et al., 1992; Cools et al., 2002) e áreas do córtex orbitofrontal lateral são ativadas por expressões faciais de raiva (Sprengelmeyer et al., 1998). Alguns estudos de neuroimagem não observaram ativação de amígdala em expressões faciais de raiva (Sprengelmeyer, 1998; Blair et al., 1999; Kesler-West et al., 2001). Somando-se a isto, pacientes com lesões em córtex orbitofrontal, que passaram a apresentar comportamento sociopático, apresentam prejuízo generalizado para o reconhecimento de expressões faciais, porém com um prejuízo mais pronunciado para o reconhecimento de faces de raiva (Blair, 1999).

1.3 – Modulação farmacológica da percepção de expressões faciais de emoções básicas

Outras evidências que apontam para a existência de sistemas neurocognitivos distintos no processamento de emoções advêm de estudos que avaliam os efeitos de drogas psicoativas na percepção de expressões emocionais. Estes estudos, em específico, são capazes de levar a mudanças seletivas no processamento de uma ou de um grupo de emoções, o que pode fornecer indicações a respeito da fisiopatogenia de alguns transtornos mentais, como os transtornos de ansiedade e de humor, além de permitir uma maior compreensão dos mecanismos envolvidos no tratamento farmacológico dessas condições.

1.3.1 - Manipulação serotoninérgica

A tabela 1 apresenta um resumo dos principais resultados obtidos em estudos que objetivaram avaliar os efeitos da manipulação do sistema serotoninérgico, por meio de desafios farmacológicos, do reconhecimento de expressões faciais de emoções básicas.

A diminuição da função serotoninérgica por meio da redução de triptofano na dieta reduziu o reconhecimento de expressões faciais de medo em mulheres saudáveis, não sendo observados efeitos em outras expressões faciais e em voluntários do sexo masculino (Harmer et al., 2003b). Por outro lado, o incremento do aporte dietético de triptofano aumentou o reconhecimento de expressões de alegria e de medo em voluntárias saudáveis do sexo feminino (Attenburrow et al., 2003), sendo que este estudo não investigou voluntários do sexo masculino.

Tabela 1 – Características dos artigos que avaliaram a modulação da função serotoninérgica na percepção de expressões faciais de emoções básicas.

Autor	Delineamento experimental	alegria	tristeza	raiva	medo	asco	surpresa
Harmer et al. (2003b)	- depleção de triptofano - ambos os sexos - faces graduadas (0 a 100%)	-	-	-	↓*	-	-
Attenburrow et al. (2003)	- suplementação de triptofano na dieta - apenas sexo feminino - faces graduadas (0-100%)	↑	-	-	↑	-	-
Harmer et al. (2003a)	- citalopram 10mg EV agudo - apenas sexo feminino - faces graduadas (0-100%)	↑	-	-	↑	-	não avaliada
Bhagwagar et al. (2004)	- citalopram 10mg EV agudo - mulheres eutímicas, com ou sem história passada de depressão (DM) - faces graduadas (0-100%)	DM + placebo -	-	-	↑	-	não avaliada
		DM + citalopram -	-	-	-	-	
		Saudáveis + citaloram -	-	-	↑	-	
Harmer et al. (2004)	- citalopram 20mg VO 7 dias - apenas sexo feminino - faces graduadas (0-100%)	-	-	↓	↓	↓	-

↑: aumento da identificação da expressão emocional (maior número de acertos e/ou diminuição do tempo gasto para a identificação), ↓: redução do reconhecimento; - : sem efeito; * = resposta apenas no sexo feminino.

A administração aguda por via endovenosa do citalopram, um Inibidor Seletivo da Recaptação de Serotonina (ISRS) provocou efeitos semelhantes ao aumento de triptofano, com aumento do reconhecimento de expressões de alegria e medo em mulheres saudáveis (Harmer et al., 2003a). A administração por 7 dias de citalopram por via oral em voluntários saudáveis de ambos os sexos provocou a redução do

reconhecimento de expressões faciais de raiva, medo e nojo, em comparação com os voluntários medicados com placebo (Harmer et al., 2004).

Pacientes eutímicas, com história prévia de depressão maior reconheceram mais facilmente expressões faciais de medo quando comparadas com controles saudáveis. A administração aguda de citalopram endovenoso normalizou o reconhecimento de expressões de medo nas mulheres com história de depressão, mas aumentou o reconhecimento das expressões de medo em mulheres sem história passada de depressão (Bhagwagar et al., 2004).

A administração aguda de *ecstasy*, droga com marcada ação serotoninérgica, em voluntários de ambos os sexos provocou uma diminuição do reconhecimento de expressões de medo, enquanto que no quarto dia de abstinência observou-se efeito contrário. O *ecstasy* não interferiu no reconhecimento de outras expressões emocionais (Hoshi et al., 2004).

Os estudos que utilizaram fármacos que interferem na função serotoninérgica apontaram para uma modulação do reconhecimento de expressão facial de medo. Outras emoções, como alegria e nojo, também parecem sofrer interferência dos níveis de serotonina para o seu processamento, embora de maneira menos consistente entre os estudos. Esses dados corroboram o papel da serotonina no processamento de reações de ansiedade e medo, com especial ênfase à modulação da amígdala (Adolphs et al., 1994, 1996).

Esses estudos sugerem ainda um dimorfismo sexual na modulação serotoninérgica da percepção de expressões faciais, já que em alguns estudos, apenas as voluntárias do sexo feminino apresentaram efeito de droga nas respostas.

Embora o 3,4-Metilenedioximetamfetamina (MDMA, *ecstasy*) provoque liberação de dopamina e noradrenalina, seu principal mecanismo de ação é via sistema serotoninérgico, por intermédio da inibição da recaptação de serotonina disponível na fenda sináptica e da estimulação da liberação da serotonina armazenada nas vesículas pré-sinápticas (Green et al., 1995). Paralelamente, o MDMA diminui a síntese de serotonina, por meio da inibição da atividade da enzima triptofano-hidroxilase, levando a uma depleção da serotonina cerebral nos dias que se seguem ao uso da substância. O uso de *ecstasy* (Hoshi et al., 2004) facilitou agudamente o reconhecimento de expressões faciais de medo, mas dificultou o reconhecimento dessas expressões faciais quatro dias após o uso, sugerindo que o incremento da função serotoninérgica facilita o reconhecimento de expressões faciais de medo, enquanto que a redução da função serotoninérgica dificulta a percepção dessas expressões faciais. A disponibilidade ou não do precursor de serotonina, triptofano, na dieta aponta para a mesma direção, pelo menos em voluntárias do sexo feminino. O aumento da disponibilidade de serotonina por meio de uma suplementação dietética com triptofano facilitou o reconhecimento de expressões faciais de medo (Attenburrow et al., 2003), enquanto que a depleção de triptofano dificultou o reconhecimento de expressões faciais de medo (Harmer et al., 2003b).

Estudos de microdiálise em animais mostram aumento das concentrações de serotonina no espaço extracelular em regiões corticais após a administração aguda de ISRS (David et al., 2003; Felton et al., 2003; Moret e Briley 1996). A administração aguda de citalopram em voluntários saudáveis provocou aumento dos níveis plasmáticos de prolactina e cortisol (Attenburrow et al., 2001; Mckie et al., 1995), resposta considerada como uma medida indireta do aumento dos níveis de serotonina no sistema

nervoso central. No entanto, esses resultados não podem ser considerados como definitivos, já que a administração aguda de ISRS parece provocar uma diminuição dos disparos dos núcleos da rafe (Gartside et al., 1995), o que levaria a uma redução dos disparos dos neurônios serotoninérgicos.

A administração aguda de citalopram facilitou o reconhecimento de expressões faciais de medo (Harmer et al., 2003a), efeito semelhante àqueles observados com a suplementação de triptofano na dieta e com o uso agudo de êxtase e oposto ao observado com a depleção de triptofano e quatro dias após o uso de êxtase. Tomados em conjunto, esses dados sugerem um aumento dos níveis de serotonina imediatamente após a administração aguda do ISRS.

Esses dados, no entanto, divergem dos efeitos farmacológicos de antideressivos observados na clínica. A resposta terapêutica aos ISRS é associada a um aumento da transmissão serotoninérgica, que, por sua vez, depende de uma acomodação dos receptores serotoninérgicos, particularmente de uma dessensibilização de receptores pré-sinápticos do tipo 5-HT_{1A}, que ocorre após o uso da medicação por um período médio de 2 semanas (Sthal SM, 1998). Considera-se, portanto, que no início do tratamento com ISRS haveria uma redução da função 5-HT, associada, inclusive, à piora de sintomas comumente observada em pacientes com transtornos de ansiedade (Kent et al., 2006).

1.3.2 - Manipulação noradrenérgica

O sistema noradrenérgico também parece influenciar o processamento de emoções. Estudos prévios têm mostrado, por exemplo, que a administração de propranolol prejudica a modulação de memória emocional na amígdala (Cahill et al., 1998; Cahill e Mcgaugh 1998).

A tabela 2 apresenta um resumo dos principais resultados obtidos em estudos que objetivaram avaliar os efeitos da manipulação do sistema noradrenérgico, por meio de desafios farmacológicos, do reconhecimento de expressões faciais de emoções básicas.

O uso agudo do propranolol (Harmer et al., 1995) aumentou o tempo de resposta dos voluntários saudáveis de ambos os sexos para o julgamento correto de faces de tristeza, o que pode ser considerado uma redução do reconhecimento de faces de tristeza, sem influenciar na precisão na identificação das emoções, em comparação ao placebo. Já o uso do metoprolol (Zangara et al., 2002) não mostrou efeitos na acurácia do reconhecimento de nenhuma expressão emocional. Uma possível explicação seria a de que a dose de metoprolol utilizada nesse estudo tenha sido insuficiente para atingir os efeitos esperados, embora essa mesma dose tenha sido utilizada em trabalhos prévios (O'Carroll et al, 1999), os quais demonstraram prejuízo na modulação de memória emocional.

Tabela 2 – Características dos artigos que avaliaram a modulação da função noradrenérgica na percepção de expressões faciais de emoções básicas.

Autor	Delineamento experimental	alegria	tristeza	raiva	medo	asco	surpresa
Harmer et al. (2004)	- reboxetina 80mg VO 7 dias - apenas sexo feminino	-	-	↓	↓	-	-
Harmer et al. (1995)	- faces graduadas (0-100%) - propranolol 80 mg VO - ambos os sexos	-	↓	-	-	-	-
Zangara et al. (2002)	- faces graduadas (0-100%) - metoprolol 50 mg VO - ambos os sexos	-	-	-	-	-	-
Harmer et al. (2003a)	- faces “morfadas” entre si - reboxetina 4 mg VO - ambos os sexos - faces graduadas (0-100%)	↑	-	-	-	-	não avaliada

↑: aumento da identificação da expressão emocional (maior número de acertos e/ou diminuição do tempo gasto para a identificação), ↓: redução do reconhecimento; - : sem efeito.

A administração aguda de reboxetina facilitou o reconhecimento de expressões faciais de alegria, sem interferir no reconhecimento de outras expressões emocionais (Harmer et al., 2003a). A administração por 7 dias de reboxetina em voluntários de ambos os sexos reduziu o reconhecimento de expressões faciais de medo e raiva (Harmer et al., 2004). Quando comparado com o uso subcrônico de citalopram, esses dados sugerem, que a administração a curto prazo deste dois antidepressivos, com mecanismos de ação diferentes, tem respostas similares nas tarefas relacionadas com o reconhecimento de expressões faciais, reduzindo o reconhecimento de expressões faciais de raiva e medo.

1.3.3 - Manipulação Gabaérgica

Existem evidências, embora em menor número, de que os benzodiazepínicos também podem interferir no reconhecimento de expressões emocionais básicas. A tabela 3 apresenta um panorama dos principais resultados obtidos em estudos que objetivaram, por meio de desafios farmacológicos, avaliar os efeitos da manipulação do sistema GABAérgico do reconhecimento de expressões faciais de emoções básicas.

Tabela 3 – Características dos artigos que avaliaram a função Gabaérgica na percepção de expressões faciais de emoções básicas.

Autor	Delineamento experimental		alegria	tristeza	raiva	medo	asco	surpresa
Zangara et al. (2002)	- diazepam 15 mg VO - ambos os sexos		-	-	↓	↓	-	-
Blair e Curran (1999)	- faces “morfadas” entre si - diazepam 15 mg VO - ambos os sexos		-	-	↓	-	-	-
Coupland et al. (2002)	- faces “morfadas” entre si - diazepam 15 mg VO - ambos os sexos		↓	↓	↓	↓	↓	↓
Borril et al. (1987)	- faces “morfadas” entre si - ingestão de alta, média e baixa concentração de etanol	Homens	-	↓	↓	↓		-
	- bebedores sociais / ambos os sexos	Mulheres	-	↓	-	-		-
Kano et al. (2003)	- faces graduadas (0 a 100%) - ingestão de alta e baixa concentração de etanol	Baixa dose	↑	-	-	Não avaliada	Não avaliada	-
	- bebedores sociais /sexo masculino	Alta dose	↓	-	-			-
Kamboj e Curran (2006)	- faces graduadas (0 a 100%) lorazepam (2mg) injetável ambos os sexos		-	-	-	-	-	-
	faces morfadas entre si							

↑: aumento da identificação da expressão emocional (maior número de acertos e/ou diminuição do tempo gasto para a identificação), ↓: redução do reconhecimento; - : sem efeito; * = resposta apenas no sexo feminino

Blair e Curran (1999) avaliaram o efeito do diazepam, na dose de 15 mg em dose única e oral, no processamento de expressões emocionais. Nesse estudo foram incluídos 32 voluntários saudáveis (idade média de 27,4 anos) e de ambos os sexos (14 homens e 18 mulheres), divididos em 2 grupos, sendo que um grupo recebeu diazepam e o outro placebo. A tarefa de reconhecimento de expressões faciais foi aplicada 40 minutos após a ingestão da cápsula (diazepam ou placebo) e consistiu na identificação de expressões de surpresa, alegria, raiva, asco, tristeza e medo por meio de um estímulo contínuo de imagens nas quais as expressões eram modificadas digitalmente, de maneira a combinar as emoções entre si, em pares, da seguinte maneira: 90% raiva - 10% alegria, 70% raiva - 30% alegria, 50% raiva - 50% alegria, 30% raiva - 70% alegria, 10% raiva - 90% alegria. Nesse estudo, verificou-se que o diazepam, na dose de 15 mg, prejudicou o reconhecimento de expressões faciais de raiva, sem influenciar o reconhecimento das demais expressões estudadas.

Um segundo estudo foi realizado pelo mesmo grupo de pesquisadores (Zangara et al., 2002), com 45 voluntários saudáveis de ambos os sexos (22 mulheres e 23 homens) com idade média de 22,8 +/- 4,5 anos, visando a comparação entre os efeitos do diazepam, na dose de 15 mg e metoprolol, 50 mg, além de um grupo placebo. Os procedimentos adotados são os mesmos descritos para o estudo anterior (Blair e Curran, 1999). Neste trabalho, os autores evidenciaram que o diazepam não só prejudicou o reconhecimento de expressões faciais de raiva, como também o reconhecimento de expressões emocionais de medo, o que havia sido levantado como hipótese inicial nos dois estudos, já que são altas as concentrações de receptores benzodiazepínicos na amígdala (Denis et al., 1988), estrutura responsável pelo reconhecimento de expressões

faciais de medo (Whalen et al., 1998; Hariri et al., 2000; Adolphs, 2002; Phan et al., 2002; Phillips et al., 2003). Além disso, o córtex frontal particularmente o córtex frontal médio e a região orbitofrontal são estruturas que podem ser responsáveis pelo reconhecimento de expressões de raiva (Sprengelmeyer et al., 1998) e foram levantadas pelos autores, como regiões possíveis de terem sido estimuladas farmacologicamente pelo diazepam.

Para explicar a diferença entre os resultados dos dois estudos descritos acima, foi levantada a hipótese de que o estado emocional dos voluntários poderia interagir com a atuação da droga no processamento de expressões emocionais (Zangara et al., 2002), já que os níveis de descontentamento e ansiedade eram bem maiores no grupo do primeiro estudo (Blair e Curran, 1999) em comparação ao segundo (Zangara et al., 2002). Nos dois estudos, os grupos eram semelhantes em relação à idade e à distribuição entre os gêneros.

Coupland et al. (2003) verificaram os efeitos do diazepam na dose de 15 mg no reconhecimento de expressões faciais, usando além da tarefa descrita anteriormente, uma segunda, composta por faces também digitalmente modificadas, mas constituída apenas por pares compostos de faces neutras e de faces de uma única emoção, gradualmente transformadas em intervalos de 2,5% da expressão facial em questão até 100 % da emoção. A amostra foi constituída de 28 voluntários saudáveis de ambos os sexos (6 homens e 22 mulheres) com idade média de 26 anos +/- 7 anos. No entanto, neste estudo, verificou-se, sob efeito do diazepam, um prejuízo do reconhecimento de todas as emoções.

A discrepância de resultados entre os estudos descritos acima pode ser decorrente de diferenças do intervalo entre administração da droga e realização do procedimento experimental. No primeiro estudo (Blair e Curran, 1999) e segundo (Zangara et al., 2002), a tarefa foi iniciada 40 minutos após a ingestão da droga, enquanto que no terceiro (Coupland et al., 2003), a tarefa iniciou-se 75 minutos após a administração da droga. Portanto, efeitos sedativos do diazepam podem ter sido responsáveis por um prejuízo de atenção e conseqüente comprometimento do desempenho na tarefa. Além disso, a amostra do terceiro estudo (Coupland et al., 2003) não foi balanceada por sexo, havendo uma maioria de mulheres em relação aos homens, o que pode ter interferido nos resultados, uma vez que existem evidências de um dimorfismo sexual no processamento de emoções (Cahill, 1998).

Em contrapartida, Kamboj e Curran (2006) comparando lorazepam (2mg) injetável e escopolamina (0,6 mg) em dose oral, em voluntários saudáveis (24 homens e 24 mulheres) com idade de 23 anos +/- 4, não evidenciaram efeitos do lorazepam no reconhecimento de expressões faciais, enquanto que a escopolamina diminuiu o reconhecimento de raiva e asco.

Embora o etanol atue em diferentes sistemas de neurotransmissão, sabe-se que o sistema GABAérgico é fortemente influenciado por essa substância e por isso, os efeitos do uso agudo do álcool serão discutidos nessa sessão.

Borriil et al. (1987) verificaram os efeitos de diferentes concentrações alcoólicas (2,5 ml de vodka/kg de peso corporal e 1 ml de vodka/kg de peso corporal), comparadas com placebo, no reconhecimento das expressões faciais básicas (surpresa, alegria, raiva,

asco, tristeza e medo). A amostra foi composta por 60 voluntários saudáveis (30 homens e 30 mulheres) sem comportamento de risco quanto ao uso de bebida alcoólica. O álcool prejudicou o reconhecimento de expressões emocionais de raiva em mulheres, enquanto os homens tiveram prejuízo para as faces de raiva, medo e asco. Esses dados reforçam dois pontos levantados anteriormente: o primeiro de que o sistema GABAérgico tem importante papel no reconhecimento de expressões emocionais de raiva e o segundo de que existe um dimorfismo sexual no reconhecimento de expressões faciais.

Outro estudo que utilizou o álcool como manipulação farmacológica foi o de Kano et al. (2003), no entanto os autores deste estudo utilizaram doses baixas de álcool (0,14; 0,28; 0,56 g/kg) em 15 voluntários japoneses, do sexo masculino com idade média de 25,9 anos +/- 5,4. Após 30 minutos da ingestão do álcool, os voluntários foram submetidos a tarefa de reconhecimento de expressões emocionais de faces de raiva, alegria, tristeza e surpresa em graduações que variavam entre face de valência emocional neutra, 33%, 67 % e 100 % da expressão emocional. Doses baixas de álcool aumentaram o reconhecimento de expressões emocionais de alegria, enquanto que doses mais elevadas de álcool diminuíram o seu reconhecimento, sugerindo um efeito dose dependente do álcool no reconhecimento de expressões faciais.

Até o momento, apenas um estudo verificou os efeitos da manipulação farmacológica com benzodiazepínicos nas ativações neuronais, medidas por meio de técnicas de ressonância magnética funcional, provocadas por expressões faciais de emoções básicas. Paulus et al. (2005), administraram oralmente lorazepam, nas doses de 0,25 mg e 1 mg em 15 voluntários saudáveis (6 mulheres e 9 homens). O paradigma de ativação psicológica consistia na apresentação de uma face alvo (alegria, medo e raiva)

no topo da tela de computador, sendo solicitado ao voluntário que pareasse a expressão emocional da faces alvo com uma das expressões emocionais apresentadas em outras duas faces mostradas na parte inferior da tela do computador, apertando o botão direito e esquerdo de uma *button box* que se encontrava na mão do voluntário, enquanto o mesmo era submetido ao exame de ressonância magnética funcional. A tarefa controle consistia no pareamento de figuras geométricas, em uma configuração análoga à das faces. Independente do tipo de emoção, os voluntários apresentaram ativação bilateral de amígdala e ínsula durante a tarefa de pareamento das expressões faciais, em comparação à tarefa controle. O lorazepam atenuou a resposta hemodinâmica da amígdala e da ínsula, de maneira dose dependente.

1.4 - Justificativa

Embora os poucos estudos desenvolvidos até o momento, sugiram que o diazepam interfere na identificação de emoções básicas em expressões faciais, particularmente em expressões de raiva, existem alguns dados inconsistentes. Os resultados descritos até então foram obtidos com doses altas de diazepam e um estudo encontrou um prejuízo global do reconhecimento das expressões emocionais, o que pode ser atribuído aos efeitos sedativos provocados por doses mais altas do benzodiazepínico, ao invés de uma modulação específica do reconhecimento de expressões faciais.

Além disso, os estudos desenvolvidos até o momento adotaram paradigmas complexos, que envolvem combinações de emoções distintas em diferentes gradações, o que poderia interferir no desempenho dos voluntários na tarefa, além de exigir doses mais altas da medicação, para que algum efeito da modulação farmacológica fosse percebido.

Finalmente, os resultados obtidos com o diazepam não foram replicados com o lorazepam.

A demonstração de efeitos de benzodiazepínicos sobre o processamento de emoções em doses mais baixas e em paradigmas mais simples poderia facilitar a aplicação desse paradigma em amostras maiores, incluindo pacientes, em associação com técnicas de neuroimagem.

Frente aos dados da literatura especializada, espera-se que o diazepam, na dose de 10 mg, administrado oralmente, interfira de maneira seletiva no reconhecimento de emoções básicas em expressões faciais. A hipótese que foi testada neste estudo é a de que o diazepam prejudicaria o reconhecimento de expressões faciais de raiva e de medo. Levando-se em consideração os efeitos obtidos com baixas doses de álcool, supôs-se que o diazepam em doses mais baixas, poderia também facilitar o reconhecimento de expressões emocionais de alegria.

A combinação de técnicas de ressonância magnética funcional com desafios farmacológicos pode trazer contribuições significativas para uma melhor compreensão nos mecanismos envolvidos nas ações farmacológicas no cérebro de drogas largamente utilizadas na clínica. No entanto, até onde é do nosso conhecimento, apenas um estudo avaliou a modulação, por benzodiazepínicos, das ativações neuronais de estruturas cerebrais sabidamente envolvidas no processamento de estímulos aversivos. Os dados experimentais e clínicos sugerem que o diazepam atenuaria a resposta hemodinâmica da amígdala a faces aversivas e essa hipótese foi testada combinando um paradigma de reconhecimento implícito de expressões faciais com ressonância magnética funcional .

2 – OBJETIVOS

2.1 - Objetivo geral

O objetivo deste estudo foi verificar o efeito da modulação farmacológica pelo benzodiazepínico diazepam no processamento de expressões faciais.

2.2 - Objetivos específicos

Especificamente, esse estudo objetivou verificar o efeito da administração oral de uma dose única de 10 mg de diazepam administrado em voluntários saudáveis, na identificação de expressões faciais de emoções básicas (raiva, asco, medo, tristeza, surpresa e alegria), levando-se em consideração o desempenho (acurácia) em tarefa de reconhecimento explícito de expressões faciais e na modulação da resposta hemodinâmica da amígdala, para as faces de medo e raiva, por meio da técnica Bold (*Blood Oxygen Level Dependent*) de ressonância magnética funcional.

3 - MÉTODOS

3.1 - Participantes do estudo

A amostra foi composta por 12 voluntários saudáveis do sexo masculino e com idade variando entre 19 e 31 anos (média = 24,83 DP = 3,16), que foram avaliados em duas ocasiões, em modelo duplo-cego, placebo controlado e em ordem randômica. A amostra constituiu-se de 8 estudantes de medicina, 2 médicos residentes, 1 médico psiquiatra e 1 oficial administrativo. Entre os grupos, não houve diferença entre as idades [(F(1,11) = 0,001; p= 0,977)].

Os voluntários foram convidados a participar desse estudo por meio de anúncios em locais públicos. Foram incluídos indivíduos do sexo masculino, com idade de 18 e 45 anos e que não preenchiam critérios diagnósticos para transtornos mentais atuais ou passados. Os voluntários que responderam aos anúncios foram submetidos, inicialmente, a uma avaliação por telefone para verificação de alguns critérios mínimos de exclusão previamente estabelecidos, como a existência de transtornos psiquiátricos com o indivíduo ou na família, a presença de condições médicas gerais e uso de medicações, fumo, álcool ou outras substâncias psicoativas. Também foram excluídos voluntários que possuíssem itens metálicos no corpo como *piercings*, próteses, projétil de arma de fogo alojado no corpo, marcapasso. .

Posteriormente, os voluntários foram submetidos à Entrevista Estruturada para DSM-IV - versão não paciente (SCID-I/NP) (First et al., 2002) para a exclusão de quadros psiquiátricos e de um questionário desenvolvido localmente para excluir condições médicas gerais e contra-indicações para a realização da ressonância magnética.

A dominância manual dos voluntários foi determinada pelo Inventário de Dominância Manual de Edimburgo (Oldfield, 1971), traduzido e adaptado para o português.

Foram submetidos à triagem 21 voluntários, sendo 01 excluído por apresentar diagnóstico de transtorno mental, 02 por uso de prótese; 02 excluído por uso de aparelho ortodôntico fixo. 16 voluntários foram submetidos aos procedimentos experimentais, mas 02 foram excluídos por problemas técnicos na aquisição de neuroimagem, 01 voluntário não aceitou realizar a segunda sessão experimental alegando dificuldades em ficar na máquina, 01 voluntário teve falha no cumprimento do protocolo e por isso foi excluído, sendo a amostra final composta por 12 voluntários.

3.2 – Aspectos éticos

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

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

Para todos os voluntários foi lido o termo de consentimento, fornecendo-lhes informações sobre a justificativa, objetivos, procedimentos, riscos e benefícios do estudo

ao qual estavam sendo convidados a participar. Somente foram aceitos no estudo, voluntários que assinaram o termo de consentimento informado (anexo 1).

A todos os voluntários, foi garantido o direito de receber informações e esclarecimentos quanto a qualquer dúvida que ocorresse no andamento dos procedimentos a que eram submetidos; ainda que isso pudesse afetar sua vontade de continuar a participar do estudo. Da mesma forma, foi garantida a segurança de não serem identificados, bem como de que as informações fornecidas por eles seriam mantidas sob caráter confidencial.

Os voluntários foram instruídos a respeito dos possíveis efeitos colaterais do diazepam e orientados sobre o risco de operar máquinas pesadas e veículos automotores nas doze horas após o estudo. Todas as sessões experimentais foram acompanhadas por um médico psiquiatra.

Foi oferecido tratamento aos voluntários para os quais se detectou a presença de um diagnóstico psiquiátrico nas entrevistas de triagem, sendo encaminhados para seguimento clínico nos serviços de saúde mental da rede pública da região.

3.3 - Ativação farmacológica

O diazepam é um benzodiazepínico, largamente utilizado na clínica, devido aos seus efeitos ansiolíticos, sendo uma droga segura, com baixa incidência de efeitos colaterais. Em voluntários normais, doses únicas de 15 mg têm sido utilizadas como testes provocativos farmacológicos (Blair e Curran, 1999; Zangara et. al, 2002; Coupland et al., 2002). Neste estudo, foi utilizada a dose de 10 mg visando-se minimizar os efeitos

sedativos da droga, que poderiam interferir na atenção do voluntário às tarefas, especialmente durante o exame de ressonância magnética funcional.

O diazepam, do laboratório Roche, foi preparado pela Divisão de Farmácia Industrial do Hospital das Clínicas da FMRP-USP em cápsulas idênticas às utilizadas para o placebo, que foram codificadas com letras (A e B). A discriminação dos códigos foi mantida em envelope lacrado até o final do experimento, de maneira que voluntários e pesquisadores envolvidos na realização das sessões experimentais não tivessem informações sobre a droga utilizada até o final da coleta de dados.

O diazepam, na dose única de 10 mg, ou o placebo foram administrados por via oral aguardando-se o período mínimo de 1 hora (60 minutos) para que fossem atingidos os níveis plasmáticos da droga. Os voluntários foram distribuídos de maneira randômica em 2 grupos, sendo que um grupo recebeu uma cápsula A na primeira sessão experimental e uma cápsula B na segunda sessão experimental e o outro grupo recebeu uma cápsula B na primeira sessão experimental e uma cápsula A na segunda sessão experimental.

Ao final da coleta de dados os códigos das cápsulas foram abertos, sendo verificado que 5 voluntários receberam placebo na primeira sessão experimental e diazepam na segunda sessão experimental (grupo 1) e 7 voluntários receberam diazepam na primeira sessão experimental e placebo na segunda sessão experimental (grupo 2).

3.4 - Medidas subjetivas

Para a avaliação de medidas subjetivas foram utilizados três instrumentos auto-aplicáveis: a Escala Visual Analógica do Humor (anexo 2), Escala de Sintomas

Somáticos (anexo 3) e o Inventário de Ansiedade Traço-Estado-formulário traço (anexo 4).

A Escala Visual Analógica do Humor (VAMS), desenvolvida por Norris (1971) e traduzida e adaptada para o português por Zuardi et al. (1993), é constituída por 16 itens compostos por dois adjetivos antônimos separados entre si por uma linha de 100 mm. O indivíduo deve marcar com um traço vertical o ponto que melhor descreve como ele está se sentindo naquele momento, em comparação com o seu estado habitual, que corresponde ao ponto central da linha. A escala é dividida em 4 fatores determinados por análise fatorial (Zuardi et al., 1993): fator de ansiedade; fator sedação mental; fator sedação física e fator outros sentimentos e atitudes. Em estudos posteriores (Parente et al., 2005), a nomenclatura dos fatores sedação física e outros sentimentos e atitudes foram modificados para, respectivamente, confusão mental e desconforto, com o objetivo de melhor descrever o que esses fatores discriminam. A nomenclatura mais atual será a adotada nesse estudo.

A Escala de Sintomas Somáticos (ESS) consiste de 21 itens, compostos por queixas físicas relacionadas à ansiedade, com 6 níveis de respostas possíveis (nada, muito pouco, pouco, moderadamente, muito, extremamente). Este instrumento tem sido utilizado em estudos com psicofármacos neste modelo experimental (Zuardi et al., 1993; Hetem et al., 1996).

O Inventário de Ansiedade Traço-Estado, formulário traço (IDATE-T), desenvolvido por Spielberger et al. (1970) e traduzido e validado para o português por Biaggio et al. (1979). O inventário mede uma característica relativamente estável de propensão à ansiedade, ou seja, a tendência do indivíduo em reagir a situações percebidas

como ameaçadoras com mais ou menos ansiedade. O instrumento é composto por 20 itens, com 4 níveis de resposta possíveis (quase nunca, às vezes, freqüentemente e quase sempre).

3.5 - Neuroimagem funcional por ressonância magnética na tarefa de reconhecimento implícito de expressões faciais.

3.5.1 - Aquisição de neuroimagem

3.5.1.1 - Equipamento

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 *Magnetom Vision* com magneto de 1.5 Tesla com bobina de quadratura de fase transmissora/receptora de cabeça e polarização circular comercialmente disponível. O aparelho está em atividade regular no HCFMRPUSP – Serviço de Radiodiagnóstico, em condições normais de funcionamento e com manutenção periódica. Os dados foram analisados no Laboratório de Biomagnetismo - Departamento de Física e Matemática da FFCLRP-USP.

3.5.1.2 - Neuroimagem funcional

A aquisição de imagens de ressonância magnética funcional foi feita durante a realização de paradigma experimental (detalhado a seguir) com o objetivo de avaliar os efeitos do diazepam nas ativações neurais provocadas por tarefa de reconhecimento

implícito de expressões faciais e de comparar a modulação pelo diazepam das ativações neuronais provocadas pela tarefa de ativação psicológica em relação ao placebo.

As imagens funcionais foram adquiridas utilizando-se uma seqüência do tipo EPI (*Echo Planar Imaging*) para produzir continuamente 54 volumes de aquisição, sendo cada uma constituído por 16 fatias axiais, com 6 mm de espessura cada (TR = 5000 ms; TE = 40 ms; ângulo *flip* de 90 graus; matriz 64 x 64 mm; FOV = 220 mm; dimensão do voxel = 3.44 x 3.44 x 6.00 mm).

3.5.1.3 - Imagens estruturais

Após a ingestão da droga, os voluntários aguardavam pelo período de 60 minutos (1 hora) para o início da coleta de imagens.

Todos os participantes foram avaliados por exames estruturais padronizados, com duração de 7 minutos no total. As imagens anatômicas foram adquiridas após as imagens funcionais, utilizando-se uma seqüência do tipo GRE, MPR ponderada em T1 (TR = 9.7 ms; TE = 4 ms; ângulo flip de 12 graus; matriz 256 x 256; FOV = 256 mm; espessura da fatia 1 mm, dimensão voxel 1 x 1 x 1 mm). Para exclusão de patologias incidentais, essas imagens foram avaliadas por radiologista experiente visando à exclusão de anormalidades estruturais.

Os exames foram conduzidos pela equipe de operadores da Ressonância Magnética, psiquiatras, neuroradiologistas e físicos envolvidos no desenvolvimento deste projeto.

3.5.2 Paradigma experimental

3.5.2.1 - Tarefa de reconhecimento implícito de expressões faciais

Durante a aquisição das imagens, foi realizada uma tarefa de reconhecimento implícito de expressões faciais em desenho de bloco. Neste paradigma, são apresentadas fotos de atores representando diferentes expressões emocionais, provenientes do *Pictures of Facial Affect* (Ekman e Friesen, 1976). Três emoções foram incluídas nesta tarefa: neutra (A), raiva (B), medo (C), apresentadas em um desenho ABABABABA, ACACACACA, com cada bloco durando 30 segundos. As emoções foram apresentadas de maneira randômica. Para todos os blocos, os participantes apenas foram solicitados a definir o gênero das pessoas nas fotos, apertando um botão próximo à sua mão direita, não sendo feita nenhuma questão específica a respeito das emoções representadas. Cada emoção foi avaliada em um intervalo de 4,5 minutos, divididos em 5 blocos neutros e 4 blocos de emoção.

3.5.2.2 - Tarefa de reconhecimento explícito de expressões faciais

Imediatamente após o *scanner*, foi realizada tarefa de reconhecimento explícito de expressões faciais desenvolvida na Unidade de Neurociências e Psiquiatria da Universidade de Manchester, do Reino Unido. A tarefa consiste na apresentação de fotos de atores do *Pictures of Facial Affect Series* (Ekman e Friesen, 1976), sendo solicitado aos voluntários que discriminem a expressão emocional representada para cada foto apresentada sucessivamente na tela do computador. O voluntário deve pressionar uma das teclas previamente identificadas no teclado do computador, com sete emoções: neutra, alegria, tristeza, medo, raiva, nojo e surpresa. Nesta tarefa as expressões faciais são

digitalmente modificadas de maneira que a intensidade da emoção para cada expressão varie de 10 a 100%. Ao todo, são apresentados 40 estímulos (4 para cada gradação, sendo 2 de faces masculinas e 2 de faces femininas) para cada emoção. Cada expressão era apresentada por 500 ms (0,5 s), com um intervalo de 4,5 s entre cada estímulo. Em uma planilha específica do próprio programa pelo qual a tarefa é apresentada, são registrados o tempo de resposta e a ocorrência de erro ou acerto para cada foto apresentada. A figura 1 apresenta alguns exemplos das expressões faciais utilizadas na tarefa.

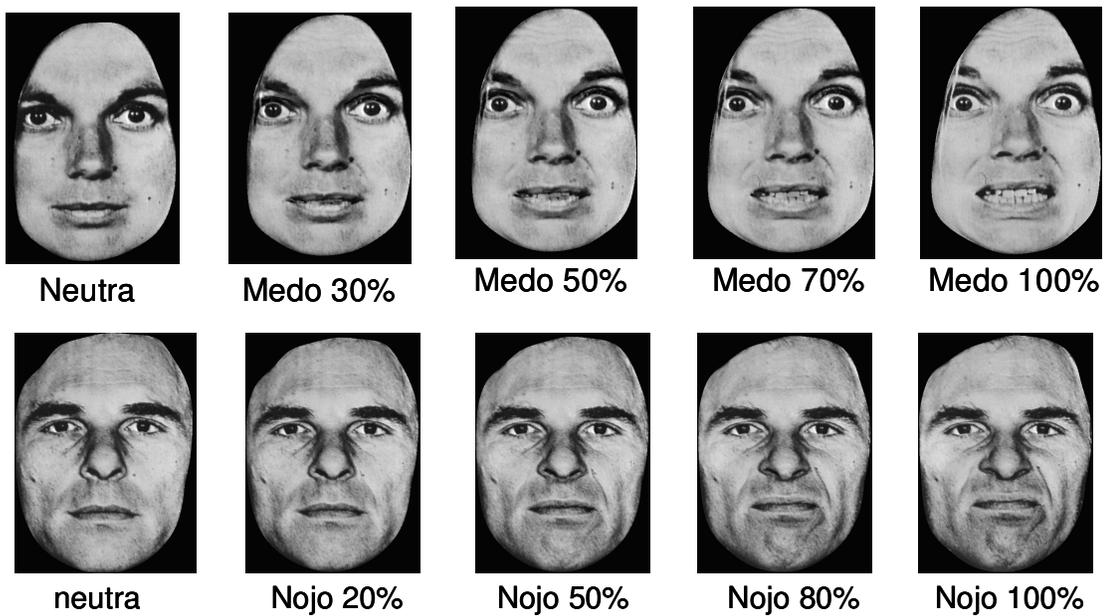


Figura 1: Faces extraídas de Ekman e Friesen (1976), modificadas digitalmente, com diferentes gradações das emoções

3.6 – Procedimentos

Os procedimentos adotados nas sessões experimentais estão detalhados no quadro 4.

Quadro 4: Descrição dos procedimentos adotados nas sessões experimentais

Tempo	Duração (em minutos)	Procedimentos
0:00	10	Admissão ao Centro de Ciências da Imagem HCFMRPUSP
	20	Instruções gerais sobre os procedimentos Período de habituação
0:30	5	Medidas basais (VAMS / ESS)
0:35		Ingestão da droga
	60	Repouso
1:35	5	Medidas pré-scanner (VAMS / ESS) Coleta de dados de neuroimagem
2:30	5	Medidas pós-scanner (VAMS / ESS)
2:35	25	Reconhecimento explícito de expressões faciais.
3:00	5	Medidas finais (VAMS / ESS)
3:10		Fim da sessão experimental

Imediatamente após serem admitidos no Centro de Ciências da Imagem do HCFMRP-USP, os voluntários foram instruídos sobre os procedimentos que realizariam ao longo da sessão experimental. Em seguida, preenchiam as escalas (VAMS, IDATE e ESS) para as medidas iniciais. Após um período de 15 minutos de habituação, as medidas subjetivas basais eram tomadas e a cápsula contendo placebo ou diazepam ingerida em seguida. Nesse período, era facultada a leitura de jornais e revistas, com a recomendação de que não adormecessem.

Uma hora após a ingestão da cápsula, os voluntários preenchem novamente as escalas para o registro das medidas que antecediam a realização do exame de ressonância magnética funcional, sendo estas medidas consideradas: medidas pré-scanner.

Imediatamente após o término do exame de imagem, os voluntários respondiam novamente as escalas de auto-avaliação (medidas pós-scanner). Em seguida, foi aplicada a tarefa de reconhecimento explícito de expressões faciais. Ao término deste último procedimento, era solicitado aos voluntários o preenchimento das escalas para o registro das medidas finais.

3.7 - Análise estatística

Os dados comportamentais foram analisados no pacote estatístico SPSS versão 13.0.

A acurácia na tarefa de reconhecimento explícito de expressões faciais, definida pela razão entre o número de respostas corretas pelo número de estímulos apresentados para cada emoção foi analisada por meio de MANOVA de medidas repetidas, com correção de Huynh-Feldt, sendo considerados os fatores: emoção (raiva, asco, medo, tristeza, surpresa e felicidade), grupo de seqüência de tratamento (grupo 1 = placebo na primeira sessão e diazepam na segunda sessão; grupo 2 = diazepam na primeira sessão e placebo na segunda sessão); tratamento (placebo ou diazepam) e gênero das faces apresentadas na tarefa (faces femininas e faces masculinas). Para as interações significativas, foi aplicado o teste *post hoc* de Bonferroni para comparações múltiplas. Em seguida, cada emoção foi avaliada individualmente por meio de MANOVA de medidas repetidas, sendo considerados os mesmos fatores descritos anteriormente (grupo,

tratamento e gênero das faces). Também foi aplicada uma MANCOVA de medidas repetidas, incluindo os escores do IDATE-T como covariada. Para as interações significativas, foi aplicado o teste *post hoc* de Bonferroni para comparações múltiplas. A comparação dos efeitos do tratamento para cada emoção foi feita usando-se o teste t pareado de Student

Os escores médios do IDATE-T dos dois grupos foram analisados por meio de ANOVA de uma via. Os escores dos quatro fatores da VAMS e da ESS foram analisados por meio de MANOVA de medidas repetidas, com correção de Huynh-Feldt, sendo considerados os fatores: fases da sessão experimental (basal, pré-scanner, pós-scanner e final), grupo de seqüência de tratamento (grupo 1 = placebo na primeira sessão e diazepam na segunda sessão ou grupo 2 = diazepam na primeira sessão e placebo na segunda sessão) e tratamento (placebo ou diazepam). O teste t-pareado foi aplicado para a comparação dos efeitos dos tratamentos (diazepam e placebo) em cada fase da sessão experimental.

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

3.8 - Análise de imagens

Os dados de ressonância magnética funcional foram analisados utilizando-se o pacote estatístico BrainVoyager tm (versão QX) usando-se o método GLM (General Linear Model) pelo modelo de efeitos fixos (Fixed Effects Model). Na etapa de pré-processamento foram realizadas a correção de movimento, a correção temporal entre as fatias, a suavização espacial (por meio de um filtro Gaussiano com FWHM de 10 mm) e também a filtragem temporal, na qual utilizou-se um filtro passa alta de 3 Hz/s. Durante o

processamento dos dados funcionais individuais, todos os mapas foram normalizados no espaço Talairach (Talairach e Tournoux, 1988).

As respostas neurais nos blocos controles foram subtraídas das respostas neurais obtidas durante os blocos de ativação. Na tarefa de reconhecimento implícito de emoções as combinações de imagens para análise foram geradas a partir de dois contrastes: expressões faciais de medo/expressões faciais neutras e expressões faciais de raiva/expressões faciais neutras.

Em uma análise preliminar, a amígdala bilateral foi estabelecida a priori como região de interesse. Os efeitos isolados da identificação de expressões faciais de medo e raiva foram analisados considerando-se apenas as respostas neuronais obtidas sob efeito do placebo. Os mapas estatísticos foram analisados com nível de significância de $p < 0,05$ não corrigido para *clusters* maiores que 50 mm^3 .

4 - Resultados

4.1 – Inventário de Ansiedade Traço-Estado, formulário traço (IDATE-T)

O escore médio do IDATE-T para os 12 voluntários incluídos nesse estudo foi de 34,5 +/- 8,37. Na comparação entre os grupos, verificou-se uma diferença significativa nos escores médios do IDATE-T [$F(7,89) = 340,2; p = 0,0185$]. O grupo 1, composto pelos voluntários que receberam placebo na primeira sessão e diazepam na segunda sessão, apresentou uma maior propensão a responder com ansiedade (escore médio do IDATE-T = 40,8 +/- 8,13) do que os voluntários do grupo 2 (escore médio do IDATE-T = 30 +/- 5,25), que receberam diazepam na primeira sessão e placebo na segunda sessão.

4.2 – Escala Visual Analógica do Humor (VAMS)

4.2.1 – Fator ansiedade

A MANOVA de medidas repetidas detectou uma diferença significativa entre os tratamentos (diazepam e placebo) [$F(1;10) = 7,05; p = 0,024$] no fator ansiedade da VAMS. Não foram encontradas diferenças significativas entre as fases da sessão experimental [$F(2,73; 27,30) = 0,37; p = 0,755$] e grupos de seqüência de administração do tratamento [$F(1; 10) = 0,01; p = 0,977$] ou interações significativas entre tratamento e fases [$F(2,16; 21,57) = 0,16; p = 0,865$]. A comparação entre os tratamentos das médias do fator ansiedade em cada fase da sessão experimental demonstrou uma diferença significativa nas medidas basal ($t_{10} = 2,26; p = 0,045$) e final ($t_{10} = 2,40; p = 0,035$). Os dados referentes ao fator ansiedade da VAMS estão representados na figura 2.

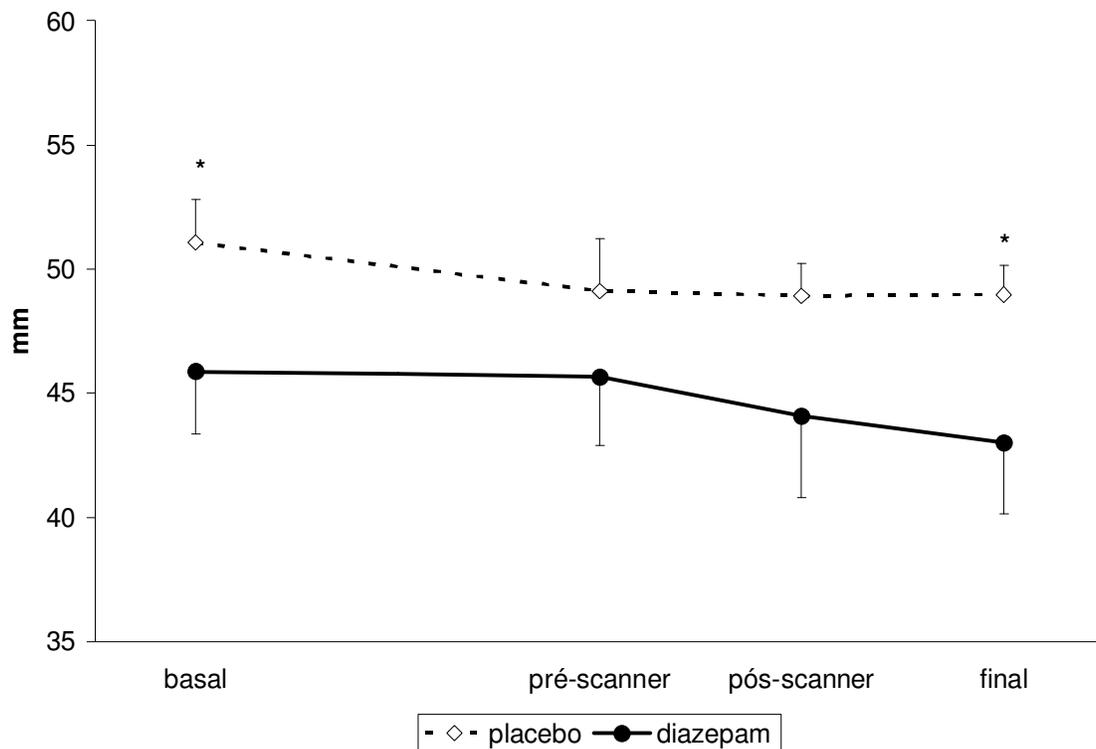


Figura 2: Média (+ e.p.m) do fator ansiedade da VAMS nas 4 fases do estudo (basal, pré scanner, pós scanner e final), de acordo com o tratamento (placebo – linha pontilhada; diazepam – linha contínua). * diferença significativa entre os tratamentos nas fases basal e final (teste t-pareado, $p < 0,05$).

4.2.2 – Fator sedação mental

A figura 3 mostra os escores obtidos no fator sedação mental da VAMS.

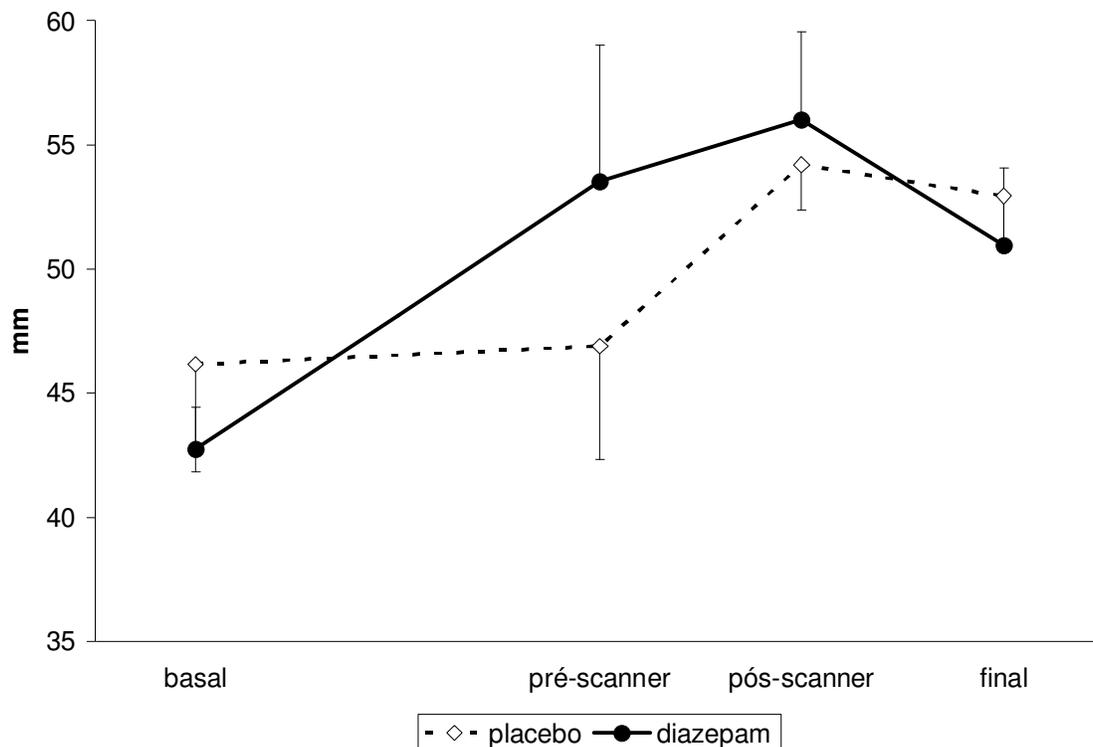


Figura 3: Média (+ e.p.m) do fator sedação mental da VAMS nas 4 fases do estudo (basal, pré scanner, pós scanner e final), de acordo com o tratamento (placebo – linha pontilhada; diazepam – linha contínua).

Independentemente do tratamento [$F(1;10) = 0,05$; $p = 0,865$] ou dos grupos de seqüência de tratamento [$F(1;10) = 0,57$; $p = 0,466$], houve um aumento da sedação mental no decorrer da sessão experimental [fator fases $F(2,49;24,89) = 3,62$; $p = 0,033$].

4.2.3 – Fator confusão mental

Conforme representado na figura 4, a MANOVA de medidas repetidas para o fator confusão mental não evidenciou diferença entre as fases das sessões experimentais [$F(1,49;14,87) = 1,32$, $p = 0,287$], independentemente do tratamento administrado [fator tratamento $F(1;10) = 0,29$; $p = 0,5990$]; interação fases e tratamento $F(3;30) = 0,87$ p

=0,465] ou da ordem de administração do tratamento [fator grupo $F(1;10) = 0,33$ $p = 0,580$].

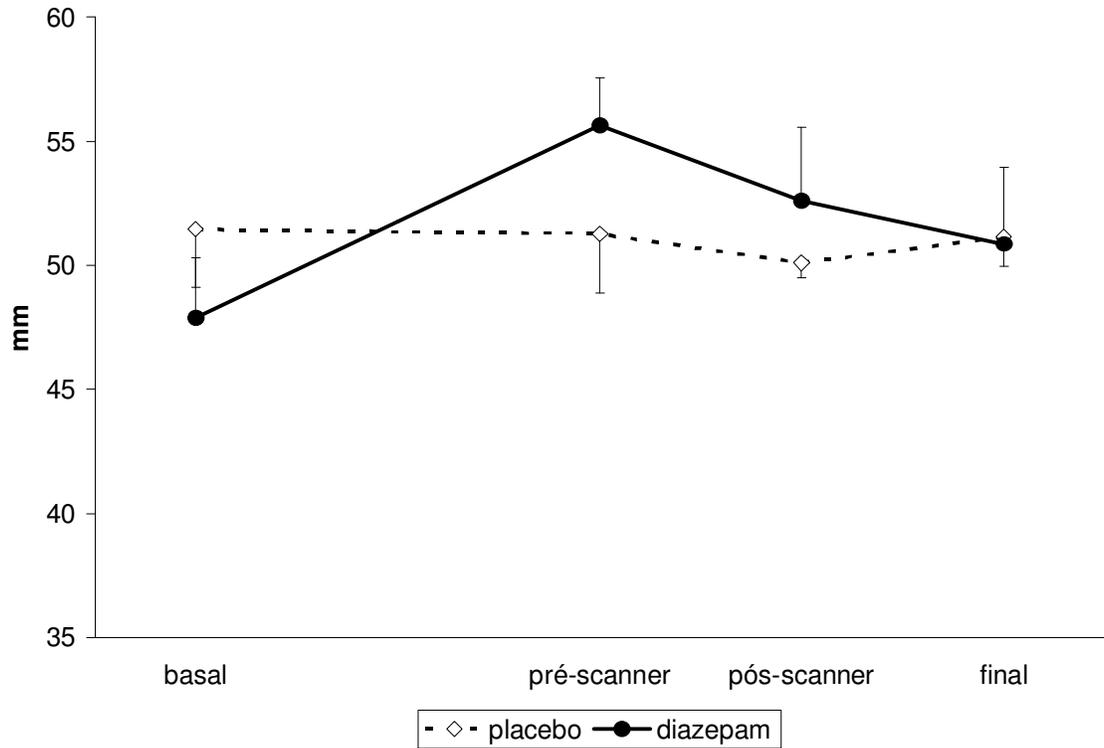


Figura 4: Média (+ e.p.m) do fator prejuízo cognitivo da VAMS nas 4 fases do estudo (basal, pré scanner, pós scanner e final), de acordo com o tratamento (placebo – linha pontilhada; diazepam – linha contínua).

4.2.4 – Fator desconforto

Não foram encontradas diferenças significativas, nos fatores tratamento [$F(1;10) = 0,60$; $p = 0,456$], fases [$F(2,68;26,76) = 1,75$; $p = 0,184$], grupo [$F(1;10) = 0,48$; $p = 0,506$] ou interações entre fases e tratamento [$F(1,01;30) = 3$; $p = 0,402$]. Os dados estão representados na figura 5.

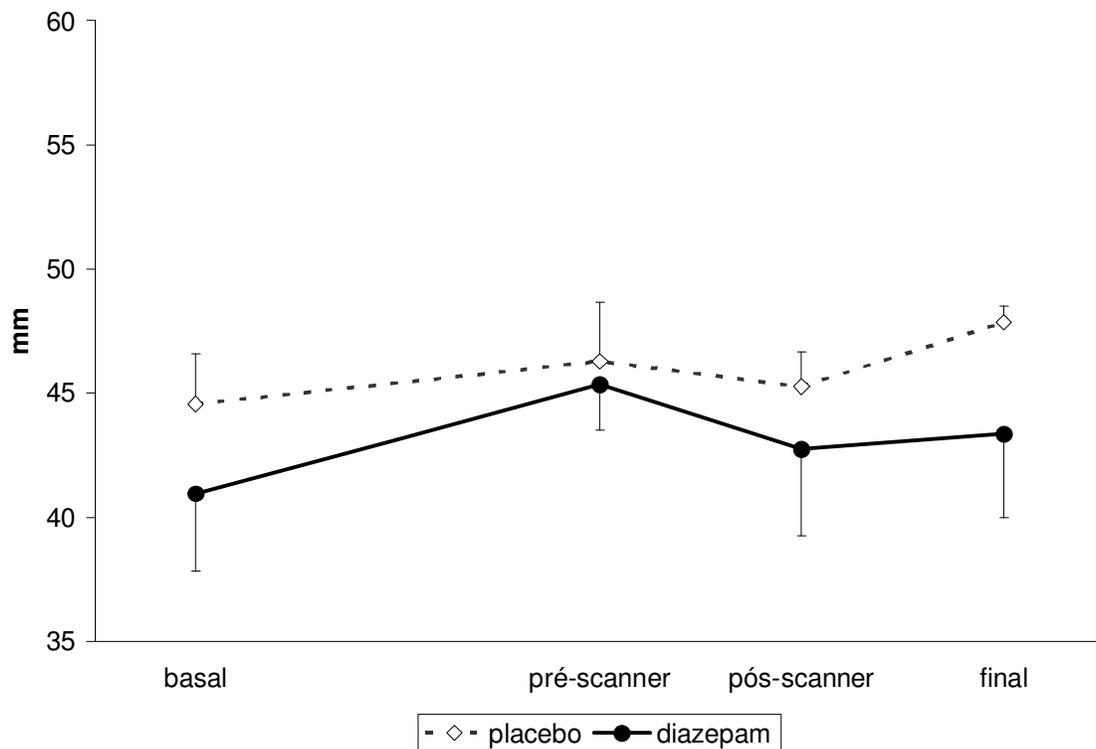


Figura 5: Média (+ e.p.m) do fardo desconforto da VAMS nas 4 fases do estudo (basal, pré scanner, pós scanner e final), de acordo com o tratamento (placebo – linha pontilhada; diazepam – linha contínua).

4.3 – Escala de sintomas somáticos (ESS)

Conforme apresentado na figura 6, houve uma diferença significativa entre as fases das sessões experimentais nos escores médios da ESS [$F(3;21) = 6,33$; $p = 0,003$], sem diferenças entre os grupos [$F(1,7) = 0,001$; $p = 0,971$], entre os tratamentos [$F(1,7) = 0,35$; $p = 0,570$], ou interações entre tratamento e grupo de seqüência de tratamento [$F(1;7) = 3,48$; $p = 0,104$].

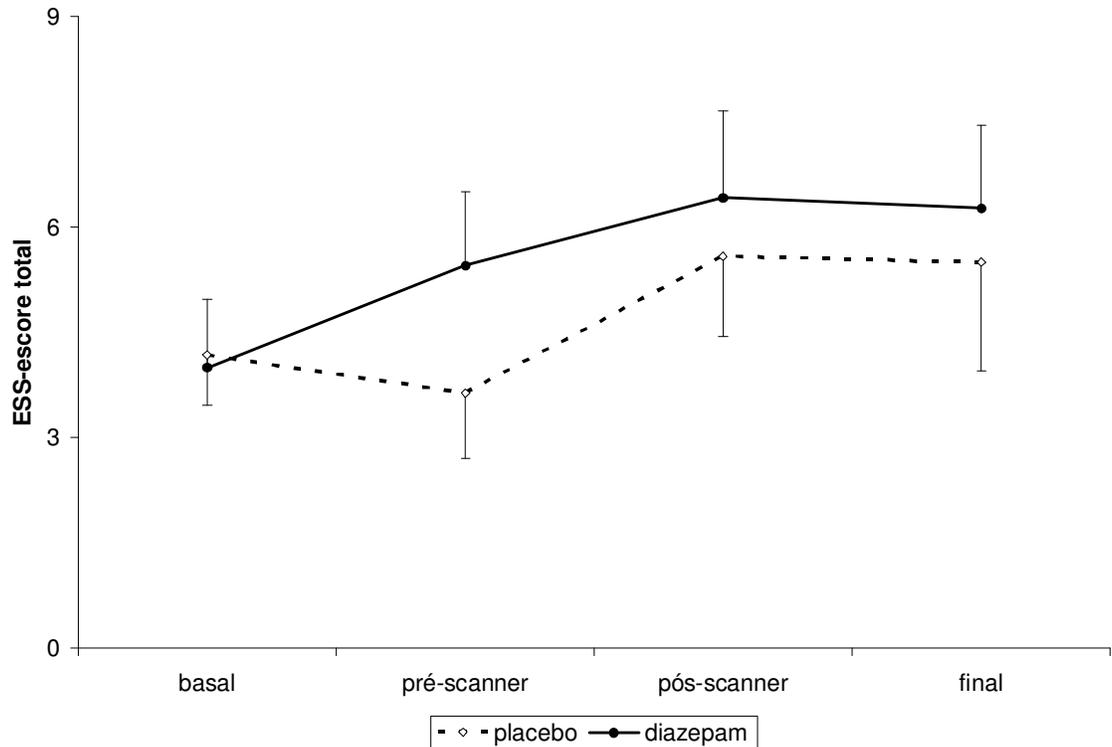


Figura 6: Média (+ e.p.m) do escore total da Escala de Sintomas Somáticos nas 4 fases do estudo (basal, pré scanner, pós scanner e final), de acordo com o tratamento (placebo – linha pontilhada; diazepam – linha contínua).

4.4 – Tarefa de reconhecimento explícito de expressões faciais

4.4.1 - Comparação entre as emoções

Conforme apresentado na figura 7, houve uma diferença significativa na acurácia na tarefa de reconhecimento explícito de expressões faciais [fator emoção $F(4,33; 43,33) = 13,41; p < 0,001$], dependendo da emoção avaliada. Análises *post hoc* (Bonferroni, $p < 0,05$) demonstraram que as expressões de alegria foram identificadas com maior precisão do que emoções negativas, com uma tendência à diferença de expressões de surpresa ($p = 0,057$), que por sua vez, diferiram significativamente das emoções negativas, exceto por uma tendência à diferença de expressões de medo ($p = 0,072$).

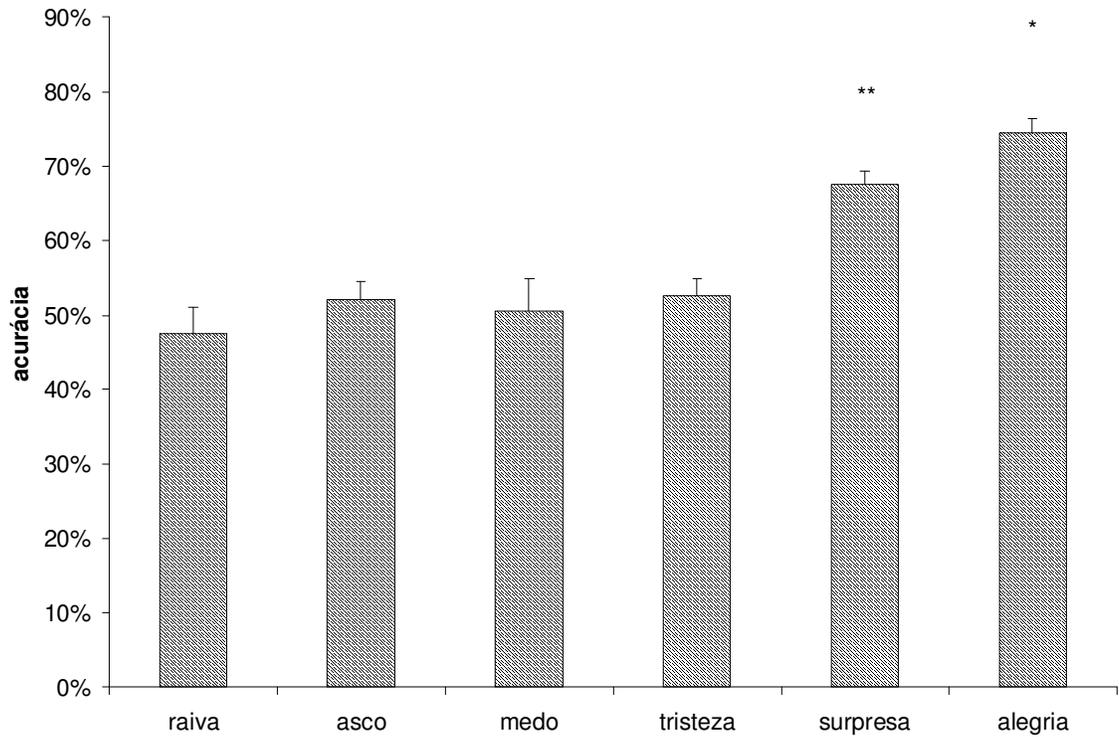


Figura 7: Acurácia por cada emoção apresentada na tarefa de reconhecimento explícito de reconhecimento de expressões faciais. * = diferença significativa de raiva, asco, medo tristeza e surpresa; ** = diferença de raiva, asco, medo e tristeza.

4.4.2 - Gênero das faces

Houve uma diferença significativa na acurácia, dependendo do gênero da face [F(1,10) = 103,45; p = 0,00], sendo que essas diferenças variaram entre as emoções. [interação emoção e gênero F(3,58;35,78) = 13,13; p <0,001]. A acurácia, para cada emoção, de acordo com o gênero da face está representada na figura 8. Na análise *post hoc*, não foram observadas diferenças significativas na acurácia para o reconhecimento de expressões aversivas.

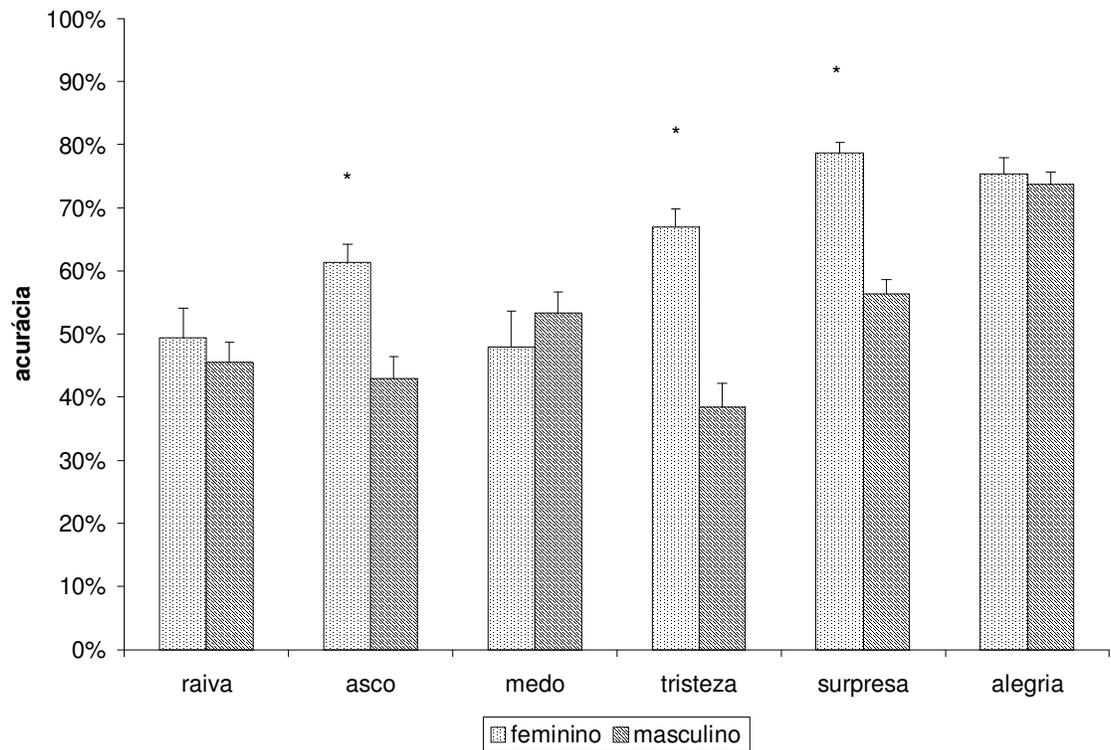


Figura 8: Acurácia por cada emoção apresentada na tarefa de reconhecimento explícito de reconhecimento de expressões faciais, de acordo com o gênero da face. * = diferença significativa entre o gênero das faces.

Análises *post hoc* (Bonferroni, $p < 0,05$) demonstraram que as emoções de asco, tristeza e surpresa em faces femininas foram reconhecidas com maior precisão do que em faces masculinas.

Não foram observadas interações significativas do gênero das faces com tratamento [interação gênero & tratamento $F(1;10) = 0,41$; $p = 0,536$] ou com grupo [interação gênero & ordem de administração do tratamento $F(1,10) = 0,76$; $p = 0,403$].

4.4.3 - Efeitos do tratamento

Considerando-se todas as emoções; não foram observadas diferenças significativas entre os grupos 1 (placebo na primeira sessão experimental, diazepam na segunda sessão experimental) e 2 (diazepam na primeira sessão experimental, placebo na segunda sessão experimental) [$F(1,10) = 2,31$; $p = 0,161$] na acurácia na identificação de expressões faciais de emoções básicas. Também não foram observados efeitos significativos do diazepam [fator tratamento $F(1,10) = 0,40$; $p = 0,542$; interação tratamento & emoção $F(4,74;47,43) = 0,75$; $p = 0,585$].

Foi observada uma interação significativa entre tratamento e grupo de seqüência de tratamento [$F(1;10) = 5,55$; $p = 0,040$]. A análise independente de cada emoção mostrou que essa interação foi significativa para faces de medo [$F(1,10) = 5,68$; $p = 0,038$], com uma tendência para interação significativa na identificação de faces de alegria [$F(1;10)=4,58$; $p=0,058$] Uma MANOVA de medidas repetidas aplicada separadamente em cada grupo mostrou que houve diferenças significativas entre o diazepam e o placebo no grupo 2 [fator tratamento $F(1,6) = 6,29$; $p = 0,046$], mas não no grupo 1 [fator tratamento $F(1,4) = 1,04$; $p = 0,364$]. A avaliação independente de cada emoção mostrou que, no grupo 2, o diazepam prejudicou o reconhecimento de expressões faciais de medo (t pareado = 4,14, $gl = 6$; $p = 0,006$). Esses dados estão representados na figura 9.

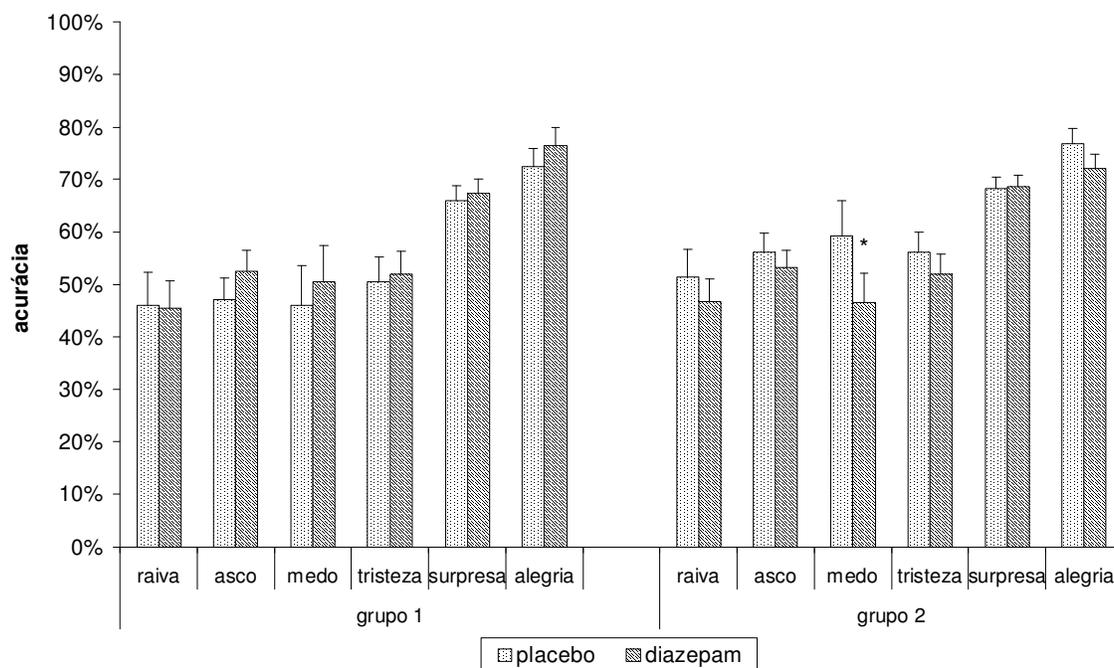


Figura 9: Efeito de uma dose única de 10 mg de diazepam (barras listradas), comparado ao placebo (barras pontilhadas) na acurácia na identificação de expressões faciais. * = diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$) nas comparações individuais de cada emoção.

No entanto, quando covariada pelo IDATE-T, a diferença significativa, observada na análise global, desapareceu [$F(1;10)=2,98$; $p=0,118$], o mesmo ocorrendo com as diferenças observadas anteriormente quando as emoções de de medo [$F(1;9)= 0,15$; $p=0.708$] e de alegria [$F(1,9) = 1,53$; $p = 0,247$] foram analisadas separadamente.

4.5 – Modulação pelo diazepam das ativações neuronais de amígdala provocadas por expressões faciais de medo e raiva.

Sob efeito do placebo, foram observadas ativações significativas de amígdala bilateral a faces de medo, não sendo detectadas respostas neuronais significativas para as faces de raiva. O diazepam atenuou as ativações neuronais de amígdala direita a faces de medo (coordenadas $x =$

25; $y = -12$; $z = -11$). A figura 10 apresenta a modulação pelo diazepam das ativações neuronais provocadas por faces de medo.

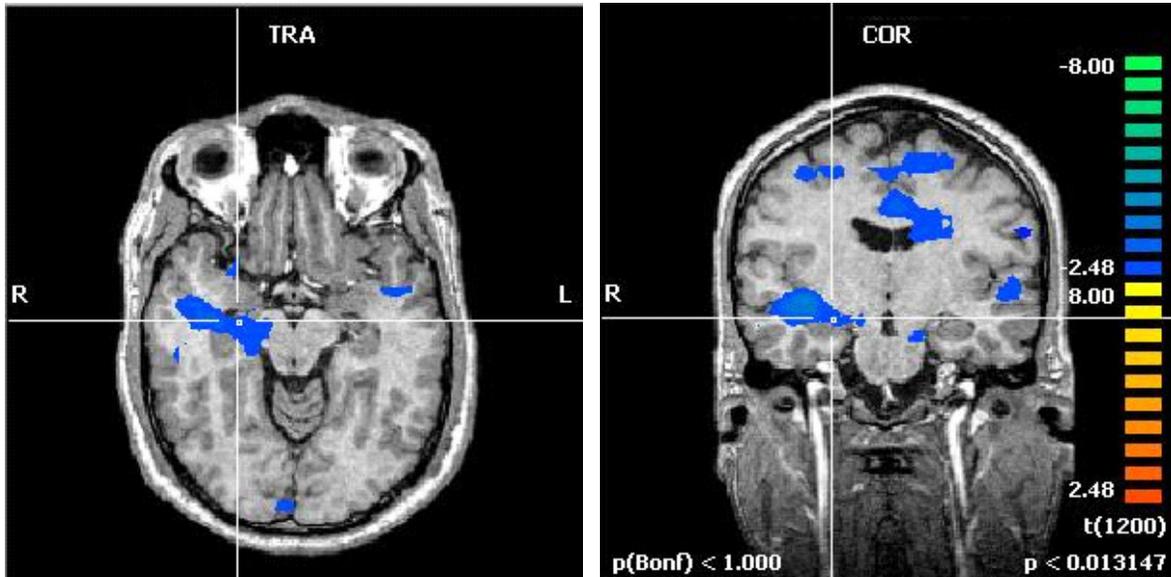


Figura 10: Atenuação das ativações neuronais de amígdala direita a faces de medo com uma dose única de 10 mg de diazepam.

5 - Discussão

Este estudo visou a avaliação dos efeitos do diazepam, em dose única de 10 mg e administrado oralmente, no reconhecimento de expressões faciais de emoções básicas, conciliando-se dados comportamentais e de ressonância magnética funcional. Paralelamente, foram tomadas algumas medidas subjetivas com a finalidade de se avaliar se o estado emocional interferiria no reconhecimento de expressões faciais de emoções básicas.

Nas medidas subjetivas, não foram encontradas diferenças significativas entre os tratamentos no decorrer das sessões experimentais, sugerindo que a dose do diazepam não causou efeitos adversos, como sedação mental excessiva, que pudesse interferir no desempenho dos voluntários na tarefa de identificação de emoções básicas em expressões faciais. A análise das medidas da Escala de Sintomas Somáticos mostrou um aumento gradual de sintomas somáticos ao longo do experimento, sem, contudo, apontar para diferenças significativas entre os tratamentos o que sugere que o diazepam, na dose de 10 mg, não ocasionou efeitos clínicos que inviabilizassem a conclusão das sessões experimentais.

Por outro lado, foram encontradas diferenças significativas entre os tratamentos nas medidas de ansiedade imediatamente antes (medias basais) da ingestão da cápsula de placebo ou de diazepam. Esses resultados não podem ser atribuídos a um possível conhecimento da sessão experimental, uma vez que a ordem de administração do tratamento foi balanceada de maneira randômica e não foram encontrados efeitos significativos de ordem.

Além disso, esperava-se um aumento dos níveis de ansiedade nas medidas tomadas imediatamente antes da coleta de dados de neuroimagem, uma vez que esse procedimento poderia ter características ansiogênicas para os voluntários. Por ser uma droga ansiolítica, esperava-se também que o diazepam reduzisse os níveis de ansiedade imediatamente antes do exame de ressonância. No entanto, essa suposição não se confirmou nesse estudo, uma vez que não foram encontradas diferenças significativas entre os tratamentos nas medidas subjetivas que antecediam o exame de ressonância magnética funcional. Uma possível explicação para isso é o fato de que maioria dos voluntários envolvidos no estudo serem estudantes de medicina ou médicos residentes e, de alguma forma, já terem conhecimento do aparelho e dos procedimentos para a realização do exame.

Na tarefa de reconhecimento explícito de emoções, não foram observadas diferenças entre os grupos quanto à ordem de realização das sessões experimentais, sugerindo não ter havido efeito de aprendizado entre elas. Por outro lado, independentemente do tratamento instituído, houve uma diferença significativa na acurácia entre as emoções, com emoções positivas, como alegria, sendo reconhecidas mais facilmente do que emoções negativas. Adolphs et al. (1996), sugere que o reconhecimento de expressões faciais de alegria seria mais fácil do que o reconhecimento de expressões faciais com valência emocional negativa tendo em vista que só existe uma expressão facial com valência emocional positiva (alegria) em relação a várias com valência emocional oposta. Outra possível explicação seria a de que o formato da tarefa em questão possa favorecer o reconhecimento de faces de valência emocional positiva.

De uma maneira geral, as faces femininas com expressões faciais de asco, tristeza e surpresa foram identificadas com maior precisão, quando comparadas com as faces masculinas representando as mesmas emoções. Esses dados apontam para a necessidade, em estudos futuros, do controle de variáveis relacionadas ao gênero do participante e das faces apresentadas, levando-se em conta, principalmente, o dimorfismo sexual no processamento de emoções (Cahill, 1998). Mulheres têm mostrado melhor desempenho em tarefas que envolvam o reconhecimento de gênero de faces, apresentando uma clara vantagem no reconhecimento de faces femininas em relação aos homens (Cellerino et al., 2004). Infelizmente, esse estudo não permite uma discussão mais profunda das diferenças entre os gêneros no processamento de emoções, uma vez que utilizamos apenas voluntários do sexo masculino.

Os resultados obtidos na tarefa de reconhecimento explícito de expressões faciais evidenciam que o diazepam na dose de 10 mg prejudicou seletivamente o reconhecimento de expressões de medo em relação ao placebo, não se encontrando prejuízo para o reconhecimento de expressões de raiva, com uma tendência a efeitos sobre faces de alegria. Este achado confirma a hipótese inicial de que o diazepam, em doses mais baixas do que as descritas na literatura, seria capaz de modular o reconhecimento de expressões faciais de medo, desde que empregado um paradigma menos complexo do que aqueles utilizados em outros estudos. Esses efeitos, no entanto, foram observados apenas no grupo com menor propensão à ansiedade (medida pelo IDATE-T) e desapareceram quando as diferenças entre os grupos nos escores do IDATE-T foram ajustadas pela análise de covariância, apontando para uma interferência de traços de personalidade na identificação de expressões faciais.

Existem evidências de que traços ansiosos de personalidade interfeririam no processamento de expressões faciais de medo, com indivíduos com maior propensão à ansiedade apresentando maior reconhecimento de expressões faciais de medo (Surcinelli et al., 2006; Stein et al., 2007). Neste estudo, o que se verificou foi que a diminuição da acurácia na identificação de faces de medo sob efeito do diazepam foi mais pronunciado nos voluntários com escores mais baixos no IDATE-T. Por outro lado, esses resultados estariam de acordo com a proposição descrita anteriormente de que estados emocionais negativos poderiam interferir na modulação pelo diazepam da identificação de faces de medo (Zangara et. al., 2002).

É importante ressaltar que, embora tenha havido uma diferença significativa entre os grupos no escore médio do IDATE-T, não foram incluídos, neste estudo, indivíduos com altos níveis de ansiedade. Em comparação com dados brasileiros de validação do instrumento (Andrade et al., 2001), o escore médio do IDATE-T obtido neste estudo (34,5 dp = 8,4) foi menor do que a de estudantes universitários do sexo masculino incluídos no estudo de validação para o português do IDATE-T (41,6 dp = 11,5). Outro ponto indicado nos dados de validação do instrumento (Andrade et al., 2001) é a de que a versão traduzida para o português do IDATE-T avaliaria afetos negativos generalizados e não propriamente propensão à resposta de ansiedade, tendo vista sua correlação positiva com escala de gravidade de depressão. Pode ser, portanto, que o grupo com escores mais elevados no IDATE-T apresentasse um estado emocional negativo que interferiu na modulação do diazepam da identificação de medo nas expressões faciais, conforme sugerido anteriormente (Zangara et al., 2002).

Diferentemente de resultados obtidos em outros estudos (Blair e Curran, 1999; Zangara et al., 2002), não foram observados efeitos sobre expressões faciais de raiva, conforme inicialmente previsto. Essas discrepâncias podem ser decorrentes da dose administrada, uma vez que os efeitos sob faces de raiva foram obtidos com doses de 15 mg de diazepam e neste estudo utilizamos uma dose de 10 mg. A amígdala tem sido implicada no processamento de expressões emocionais de raiva (Hariri et al., 2000; Nomura et al., 2004; Whalen et al., 2001; Yang et al., 2002; Fitzgerald et al., 2003) e o córtex frontal também parece ter um papel relevante no reconhecimento de expressões de raiva (Hariri et al., 2000; Nomura et al., 2004; Kesler-West et al., 2001; Sprelmeyer et al., 1998). Uma possível explicação para os resultados negativos obtidos neste estudo seria a de que a dose de 10 mg de diazepam não tenha sido suficiente para modular as estruturas cerebrais envolvidas no reconhecimento de expressões faciais de raiva, como a amígdala e o córtex pré frontal.

Reforçando a hipótese de que faces de medo, em comparação com faces de raiva, seriam preferencialmente processadas pela amígdala, Calder et al. (1996), evidenciaram que enquanto apenas alguns pacientes com lesão na amígdala apresentavam prejuízo para o reconhecimento de expressões de raiva, todos apresentavam um grande prejuízo para o reconhecimento de expressões de medo.

O dimorfismo sexual no processamento de emoções (Cahill, 1998) também deve ser levado como hipótese para explicar as diferenças dos resultados obtidos neste estudo e os dados descritos na literatura, uma vez, que a amostra neste estudo foi formada apenas por homens, enquanto que, nos estudos citados acima (Blair e Curran, 1999; Zangara et al., 2002), as amostras foram compostas por indivíduos de ambos os sexos.

Coupland et al. (2002), atribuíram o prejuízo no reconhecimento de todas as emoções analisadas em seu estudo ao tempo prolongado (75 minutos) entre a ingestão da droga e a realização da tarefa. Contrariando esta hipótese é importante notar que a tarefa de reconhecimento explícito deste estudo foi realizada 120 minutos depois da ingestão da cápsula contendo placebo ou diazepam. Uma possível explicação para este fato é que a dose reduzida do diazepam demore mais tempo para ativar as regiões cerebrais envolvidas no reconhecimento de expressões faciais, sem interferir em outros fatores que pudessem atrapalhar a realização do experimento. É importante lembrar ainda que o pico plasmático do diazepam ocorre de 30 a 90 minutos após a ingestão da droga (Mandelli et al., 1996).

Os dados de ressonância magnética funcional deste estudo mostraram que, independentemente do tratamento, faces de medo provocaram ativações de amígdala, bilateralmente, enquanto que não foram observadas diferenças significativas da resposta hemodinâmica da amígdala a faces de raiva, em comparação com as faces neutras. O diazepam atenuou as ativações de amígdala direita a faces de medo.

Conforme citações anteriores, sabe-se que a amígdala é estrutura responsável pelo reconhecimento de expressões faciais de medo (Whalen et al., 1998; Hariri et al., 2000; Adolphs, 2002; Phan et al., 2002; Phillips et al., 2003); além de apresentar um importante papel no condicionamento normal de medo e de estar implicada na patofisiologia dos transtornos de ansiedade (Stein et al., 2007). Deve se lembrar ainda que são altas as concentrações de receptores benzodiazepínicos na amígdala (Denis et al., 1988). Estes dados da literatura vão ao encontro do que foi encontrado na tarefa de

reconhecimento implícito deste estudo; tendo em vista que faces de medo provocaram ativação bilateral de amígdala e o diazepam atenuou as ativações de amígdala direita.

Em consonância com os resultados obtidos neste estudo, o benzodiazepínico lorazepam atenuou a resposta hemodinâmica da amígdala e da ínsula, bilateralmente e de maneira dose dependente a faces de alegria, medo e raiva analisadas conjuntamente e em comparação a tarefa sensoriomtora (Paulus et al., 2005). Neste estudo, optou-se pela análise apenas de emoções negativas, de maneira individual e em comparação a faces neutras, buscando-se avaliar o processamento da emoção em si, sem interferência de variáveis de confusão. Os resultados apontaram para uma modulação das ativações de amígdala para faces de medo, mas não para as faces de raiva, sugerindo que o diazepam atuaria de maneira distinta nos circuitos neuronais envolvidos no processamento de emoções de medo e raiva

Os efeitos obtidos com o diazepam se assemelham com aqueles obtidos com baixa dose de citalopram administrado por via endovenosa em homens saudáveis (Anderson et al., 2007). O citalopram atenuou ativação de amígdala direita nas expressões faciais de medo, enquanto que para faces de raiva o citalopram aumentou a resposta hemodinâmica apenas no giro fusiforme, bilateralmente, área esta não compreendida neste estudo. O hemisfério cerebral direito tem sido implicado como o principal hemisfério cerebral envolvido no processamento de expressões faciais (Adolphs et al., 1996). A amígdala direita, especificamente, estaria envolvida com o reconhecimento de expressões faciais de maneira inconsciente, enquanto que a amígdala esquerda estaria envolvida com a associação de conteúdo emocional explícito (Carr et al., 2003; Kesler-West et al., 2001). Deve-se lembrar que na tarefa envolvida na coleta de imagens por ressonância magnética

funcional era solicitado ao voluntário, que o mesmo identificasse o gênero da figura e não a expressão facial envolvida, o que se aproximaria de uma identificação inconsciente de expressões faciais.

Os dados obtidos nos procedimentos de análise dos dados de neuroimagem funcional devem ser vistos com cautela, tendo em vista que os parâmetros estatísticos utilizados ($p < 0,05$) foram menos conservadores e na análise da amígdala não foi aplicada a técnica de ROI (*region of interest*), que poderia oferecer informações mais consistentes a respeito de eventuais diferenças entre diazepam e placebo nas respostas hemodinâmicas provocadas por faces aversivas. Além disso, a análise inicial restringiu-se a uma única estrutura cerebral sabidamente envolvida no processamento de estímulos aversivos (amígdala), mas existem evidências de que outras estruturas cerebrais também estariam envolvidas na modulação de estímulos aversivos. Portanto novas análises serão necessárias para a confirmação desses resultados preliminares.

6. Conclusões

O desempenho em paradigmas de reconhecimento de expressões faciais de emoções básicas podem ser influenciados por outros fatores como características do paradigma experimental, gênero das faces apresentadas como parte do paradigma e características de personalidade dos participantes do estudo, como a propensão para reagir com mais ou menos ansiedade.

O diazepam administrado oralmente em dose única de 10mg prejudicou seletivamente o reconhecimento de expressões de medo, no grupo que apresentava menor propensão a responder com ansiedade, sem interferir no reconhecimento das outras expressões faciais de emoções básicas e sem provocar mudanças subjetivas no estado emocional, embora este efeito tenha sido observado apenas em indivíduos com baixa propensão à ansiedade. O efeito no desempenho na tarefa de identificação de expressões faciais de emoções básicas foi precedido por uma atenuação das ativações da amígdala direita a faces de medo apresentada em tarefa de reconhecimento implícito de expressões faciais de emoções básicas. Esses dados sugerem um papel do sistema GABAérgico no processamento de emoções de medo.

Referências Bibliográficas

1. Adolphs, R.; Damasio, H.; Tranel, D.; Damasio, A.R. Cortical systems for the recognition of emotion in facial expressions. *J. Neurosci.*, 16:7678-7687, 1996.
2. Adolphs, R.; Tranel, D.; Damasio, A. Impaired recognition of emotion in facial expressions following bilateral damage to the human amygdale. *Nature*, 372: 669-672, 1994.
3. Adolphs, R. Neural systems for recognizing emotion. *Current Opinion in Neurobiology*, 12:169-177, 2002.
4. Adolphs, R.; Tranel, D.; Hamann, S.; Young, A.W.; Calder, A.J.; Phelps, E.A. Recognition of facial emotion in nine individuals with bilateral amygdale damage. *Neuropsychologia*, 37:1111-1117, 2002.
5. Anderson, I.M.; Del-Ben, C.m.; Mckie, S; Richardson, P.; Williams, S.R.; Elliott, R.; Willian Deakin, J.P. Citalopram modulation of neuronal responses to aversive face emotions: a functional MRI study. *Neuroreport*, 18(13):1351-1355, Aug. 27, 2007.
6. Andrade, L.; Gorenstein, C.; Vieira Filho, A.H.; Tung, T.C.; Artes, R. Psychometric properties of the Portuguese version of the State-Trait Anxiety Inventory applied to college students: factor analysis and relation to the Beck Depression Inventory. *Braz. J. Med.. Biol Res.*, 34(3):367-374, 2001.
7. Attenburrow, M.J.; Mitter; P.R.; Whale, R.; Terao, T.; Cowen, P.J. Low-dose citalopram as a 5-HT neuroendocrine probe. *Psychopharmacology*, 155:323-326, 2001.
8. Attenburrow, M.J.; Williams, C.; Odontiadis, J.; Reed, A.; Powell, J.; Cowen, P.J.; Harmer, C.J. Acute administration of nutritionally sourced tryptophan increases fear recognition. *Psychopharmacology*, 169(1):104-7, Aug. 2003.
9. Averill JR. Anger and aggression: an essay of emotion. New York: Springer-Verlag, 1982.
10. Baird AA., Gruber SA, Fein DA, Maas LC, Steingard RJ, Renshaw PF, Cohen BM, Yurgelun-Todd DA. Funtional magnetic resonance imaging of facial affect recognition in children and adolescents. *J. Am. Acad. Child Adolescent Psychiat.*, 38, 195-199, 1999.
11. Biaggio, A.M.B. e Natalício, L. *Manual para o Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE)*. Centro de Psicologia Aplicada, Rio de Janeiro, 1979.

12. Blair, R.J.; Curran, H.V. Selective impairment in the recognition of anger induced by diazepam. *Psychopharmacology*, 147(3):335-8, Dec, 1999.
13. Blair, R. J. R., Morris, J. S., Frith, C. D., Perrett, D. I.; Dolan, R. Dissociable neural responses to facial expressions of sadness and anger. *Brain*, 12(2):883–893, 1999.
14. Bhagwagar, Z.; Cowen, P.J.; Godwin, G.M.; Harmer, C.J. Normalization of enhanced fear recognition by acute SSRI treatment in subjects with a previous history of depression. *Am. J. Psychiatry*, 161(1):166-8, Jan, 2004.
15. Breiter, H.C.; Etcoff, N.L.; Whalen, P.J.; Kennedy, W.A.; Rauch, S.L.; Buckner, R.L.; Strauss, M.M.; Hyman, S.E.; Rosen, B.R. Response and habituation of the human amygdala during visual processing of facial expression. *Neuron*. 17(5):875-87, Nov, 1996.
16. Borrill, J.A; Rosen, B.K; Summerfield, AB . The influence of alcohol on judgment of facial expression of emotion. *Br. J. Med. Psychol.*, 60 (Pt 1):71-77, Mar, 1995.
17. Calder, A.J.; Young, A.W.; Rowland, D.; Perrett, D.I.; Hodges, J.R.; Etcoff, N.L. Facial emotion recognition after bilateral amygdala damage: differentially severe impairment of fear. *Cognitive Neuropsychology*; 13, 602-612, 1996.
18. Cahill, L.; McGaugh, J.L. Mechanisms of Emotional arousal and lasting declarative memory. *Trends Neurosci.*, 21:294-299, 1998.
19. Cahill, L.; Prins, B.; Weber, M.; McGaugh, J.L . Beta-adrenergic activation and memory for emotional events. *Nature*, 371:702-704, 1998.
20. Carr, L.; Iacoboni, M; Dubeau, M.C.; Mazziotta, J.C.; Lenzi, G.L. Neural Mechanisms of Empathy in Humans: A Relay from Neural Systems for Imitation to Limbic Areas *Proceedings of the National Academy of Sciences of United States of America*, 100 (9): 5497-5502, Apr, 2003.
21. Cellerino, A.; Borghetti, D.; Sartucci, F. Sex differences in face gender recognition in humans. *Brain Research Bulletin*, 63:443-449, 2004.
22. Cools, R.; Clark, L.; Owen, A.M.; Robbins, T.W. Defining the neural mechanisms of probabilistic reversal learning using event-related functional magnetic resonance imaging. *J. Neurosci.*, 22, 4563-4567, 2002.

23. Coupland, N.J.; Singh, A.J.; Sustrik, R.A; Ting, P.; Blair, R.J . Effects of diazepam on facial emotion recognition. *J. Psychiatry Neurosci.*, 28(6):452-63,Nov,2002.
24. Damasio, A.R.; Grabowski, T.J.; Bechara, A. Subcortical and cortical brain activity during the feeling of self-generated emotions. *Nat. Neurosci.*, 3: 1049-1056, 2000.
25. Darwin, C. *The Expressions of Emotions in Man and Animals*. Philosophical Library, New York, 1872.
26. David, D.J.; Bourin, M.; Jego, G.; Przybylski, C.; Jolliet, P.; Gardier, A.M. Effects of acute treatment with paroxetine, citalopram and venlafaxine in vivo on noradrenaline and serotonin outflow: a microdialysis study in Swiss mice. *Br. J. Pharmacol.*, 140:1128-1136, 2003.
27. Davidson, R. Anterior cerebral asymetry and the nature of emotion. *Brain Cogn.*, 6: 245-268, 1992.
28. Dennis, T.; Dubois, A.; Benavides, J.; Scatton, B. Distribution of central omega 1 (benzodiazepine1) and omega 2 (benzodiazepine2) receptor subtypes in the monkey and human brain. An autoradiographic study with [3H] flumitrazepam and omega 1 selective ligand [3H]zolpidem. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 247:309-322, 1988.
29. DerryBerry, D.; Tucker, D. Neural mechanisms of emotion. *J. Consult. Clin. Psychol.*, 60: 329-338, 1992.
30. Dias, R.; Robbins, T.W.; Roberts, A.C . Dissociation in prefrontal cortex of affective and attentional shifts. *Nature*, 380: 69-72, 1992.
31. Drevets, W.C.; Lowry, T.; Gautier, C.; Perrett, D.I.; Kupfer, D.J. Amygdalar blood flow responses to facially expressed sadness. *Biol. Psychiatry*; 47 (Suppl. 8):160, 2000.
32. Ekman, P.; Friesen, W. V. *Pictures of facial affect*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press, 1976.
33. Ekman P. Facial expression and emotion. *American Psychologist*, 48; (4); 376-379, April ; 1993.
34. Felton, T.M.; Kang, T.B.; Hjorth, S.; Auerbach, S.B. Effects of selective serotonin and serotonin/noradrenaline reuptake inhibitors on extracellular serotonin in rat diencephalon and frontal cortex. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, 367:297-305, 2003.

35. Fitzgerald, D.A.; Angstadt, M.; Jelsone, L.M.; Nathan, P.J.; Phan, K.L. . Beyond threat: Amygdala reactivity across multiple expressions of facial affect. *Neuroimage*, 30(4):1441-8, May 1, 2003.
36. First, M.B.; Spitzer, R.L.; Gibbon, M.; Williams, J.B.W. Structured Clinical Interview for DSM-IV_TR Axis I Disorders, Research Version, Non-patient Edition (SCID-I/NP). New York: Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute, 2002.
37. Gartside, S.E.; Umbers, V.; Hajos, M.; Sharp, T. Interaction between a selective 5-HT1A receptor antagonist and an SSRI in vivo: effects on 5-HT cell firing and extracellular 5-HT. *Br. J. Pharmacol.*, 115:1064-1070, 1995.
38. Green, A.R.; Cross, A.J.; Goodwin, G.M. . Review of the pharmacology and clinical pharmacology of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA or "Ecstasy"). *Psychopharmacology*, 119(3):247-60, 1995.
39. Harmer, C.J.; Perrett, D.I; Cowen, P.J; Goodwin, G.M. . Administration of the beta-adrenoceptor blocker propranolol impairs the processing of facial expressions of sadness. *Psychopharmacology*, 154(4):383-9, Apr. 1995.
40. Harmer, C.J.; Rogers, R.D.; Tunbridge, E.; Cowen, P.J.; Goodwin, G.M. Tryptophan depletion decreases the recognition of fear in female volunteers. *Psychopharmacology*, 167(4):411-7, Jun 2003b.
41. Harmer, C.J.; Bhagwagar, Z.; Perret, D.I.; Völlm, B.A.; Cowen, P.J.; Goodwin, G.M. Acute SSRI administration affects the processing of social cues in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology*. 28(1):148-52, Jan 2003a.
42. Harmer, C.J.; Shelley, N.C.; Cowen, P.J.; Goodwin, G.M. Increased positive versus negative affective perception and memory in healthy volunteers following selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibition. *Am. J. Psychiatry.*, 161(7):1256-63, Jul.2004.
43. Hariri, A.R.; Bookheimer, S.Y.; Mazziotta, J.C. Modulating emotional responses: effects of a neocortical network on the limbic system. *Neuroreport*. 17;11(1):43-8, Jan.2000.
44. Haxby, J.V.; Hoffman, E.A.; Gobbim, M.I. Human Neural Systems for face recognition and social communication. *Biol. Psychiatry*, 1; 51(1): 59-67, Jan. 2002.

45. Hetem, L.A.; De Souza, C.J.; Guimarães, F.S.; Zuardi, A.W.; Graeff, F.G. Effect os D-fenfluramina on Human Experimental Anxiety. *Psychopharmacology*, 127:276-282, 1996.
46. Hoshi, R.; Bisla, J.; Curran, H.V. The acute and sub-acute effects of 'ecstasy' (MDMA) on processing of facial expressions: preliminary findings. *Drug Alcohol Depend.*7;76(3):297-304,Dec.(2004).
47. Kamboj, S.K.; Curran, H.V. Scopolamine induces impairments in the recognition of human facial expressions of anger and disgust. *Psychopharmacology*, 185: 529–535, 2006.
48. Kano, M.; Gyoba, J.; Kamachi, M.; Mochizuki, H.; Hongo, M.; Yanai, K. Low doses of alcohol have a selective effect on the recognition of happy facial expressions. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 18, 131-139, 2003.
49. Kent, J.M.; Coplan, J.D.; Gorman, J.M . Clinical utility of the selective serotonin reuptake inhibitors in the spectrum of anxiety. *Biol. Psychiatry*, 44:812-824, 2006.
50. Kesler-West ML, Andersen AH, Smith CD, Avison MJ, Davis CE, Kryscio RJ, Blonder LX . Neural substrates of facial emotion processing using fMRI. *Brain Res. Cogn. Brain. Res.* 11(2):213-26, Apr. 2001.
51. LeDoux, J. E. *The Emotional Brain*. Simon & Schuster, NewYork, 1996.
52. Mandelli, M.; Tognoni, G.; Garattini, S. Clinical pharmacokinetics of diazepam. *Clin. Pharmacokinet*, 3:72-91, 1996.
53. McKie, S.; Del-Ben, C.; Elliott, R.; Williams, S.; del Vai, N.; Anderson, I.; Deakin, J.F. Neuronal effects of acute citalopram detected by pharmacMRI. *Psychopharmacology* ,180(4):680-6, 1995.
54. Moret C, Briley M. Effects of acute and repeated administration of citalopram on extracellular levels of serotonin in rat brain. *Eur. J. Pharmacol.*, 295:189-197, 1996.
55. Morris, J.S.; Frith, C.D.; Perrett, D.I.; Rowland, D.; Young, AW.; Calder, A,J.; Dolan, R.J. A differential response in the human amygdala to fearful and happy facial expressions. *Nature*, 383: 812-815, 1996.

56. Morton, J.; Johnson, M. CONSPEC AN CONLEARN: A two process theory of infant face recognition. *Psychol. Rev.*, 98: 164-181, 1991.
57. 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*, 21(1):352-63, Jan. 2004.
58. Norris, H. The Action of Sedatives on Brain Stem Oculomotor Systems in Man. *Neuropharmacology*, 10:181-191, 1971.
59. O'Carrol, R.E.; Drysdale, E.; Cahill, L.; Shajahan, P.; Ebmeier, K.P. Stimulation of the noradrenergic system enhances and blockade reduces memory for emotional material in man. *Psychol. Med.*, 29:1083-1088, 1999.
60. Oldfield, R.C. The assessment and anlysis of handedness: The Edinburg inventory. *Neuropsychologia*, 9: 97-114, 1971.
61. Papez, J. W. A proposed mechanism of emotion. *Arch. Neurol.Psychiatry*. 38: 725-743, 1937.
62. Parente, A.C.; Garcia-Leal, C.; Del-Ben, C.M.; Guimaraes, F.S.; Graeff, F.G. Subjective and neurovegetative changes in healthy volunteers and panic patients performing simulated public speaking. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 15(6):663-71, Dec. 2005.
63. Paulus, M.P.; Feinstein, J.S.; Castillo, G.; Simmons, A.N.; Stein, M.B. Dose-dependent Decrease of Activation in bilateral amygdale and Ínsula by Lorazepam during Emotion Processing. *Arch. Gen. Psychiatry.*, 62:282-288, Mar. 2005.
64. Phan, K.L.; Wager, T.; Taylor, S.F.; Liberzon, I. Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *Neuroimage*, 16(2):331-48, 2002.
65. Phillips, M.L.; Young, A.W.; Senior, C.; Brammer, M.; Andrew, C.; Calder, A.J.; Bullmore, E.T.; Perrett, D.I.; Rowland, D.; Williams, S.C.; Gray, J.A.; David, A.S. A specific neural substrate for perceiving facial expressions of disgust. *Nature*, 2;389(6650):495-8, Oct. 1997.
66. Phillips, M.L.; Young, A.W.; Scott, S.K.; Calder, A.J.; Andrew, C.; Giampietro, V.; Willians, S.C.; Bullmore, E.T.; Brammer, M.; Gray, J.A. Neural resposneses to facial and vocal expressions of fear and disgust. *Proc. R. Soc. Lond. B.*, 265: 1809-1817, 1998.

67. Phillips, M.L.; Drevets, W.C.; Rauch, S.L.; Lane, R. The neurobiology of emotion perception: I. The neural basis of normal emotion perception. *Biol. Psychiatry*; 54, 504– 514, 2003.
68. Phillips, M.L.; Williams, L.M.; Heining, M.; Herba, C.M.; Russell, T.; Andrew, C.; Bullmore, E.T.; Brammer, M.J.; Williams, S.C; Morgan, M.; Young, A.W.; Gray, J.A. Differential neural responses to overt and covert presentations of facial expressions of fear and disgust. *Neuroimage.*, 21(4):1484-96, Apr. 2003.
69. Schmolck, H.; Squire, L.R. Impaired perception of facial emotions following bilateral damage to the anterior temporal lobe. *Neuropsychology*, 15: 30-38, 2001.
70. Schneider, F.; Gur, R.C.; Gur, R.E.; Muenz, L.R. Standardized mood induction with happy and sad facial expression. *Psychiat. Res.*, 51: 19-31, 1994.
71. Spielberger, C.D.; Gorsuch, R.L.; Lushene, R.E. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Consulting Psychologist Press, Palo Alto, 1970.
72. Sprengelmeyer, R.; Young, A.W.; Calder, A.J.; Karnat, A.; Lange, H.W.; Hömberg, V. Loss of disgust: perception of faces and emotions in Huntington's disease. *Brain*, 119: 147-1665, 1996.
73. Sprengelmeyer, R.; Young, A.W.; Sprengelmeyer, A.; Calder, A.J.; Rowland, D.; Perret, D.I. Recognition of facial expressions: selective impairment of specific emotions in Huntington's disease. *Cognitive Neuropsychology*, 14: 839-879, 1996.
74. Sprengelmeyer, R.; Rausch, M.; Eysel, U.T.; Przuntek, H. Neural structures associated with recognition of facial expressions of basic emotions. *Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, 265:1927-1931, 1998.
75. Stahl, S.M. Mechanism of action of serotonin selective reuptake inhibitors. Serotonin receptors and pathways mediate therapeutic effects and side effects. *J Affect Disord.*,51(3):215-35, Dec. 1998.
76. Stein, M.B.; Simmons, A.N.; Feinstein, J.S.; Paulus, M.P . Increase amygdala and insula activation during emotion processing in anxiety-prone subjects. *Am. J. Psychiatry*, 164:318-327, 2007.
77. Surcinelli, P.; Codispoti, M.; Montebanocci, O.; Rossi, N.; Baldaro, B. Facial emotion recognition in trait anxiety. *J. Anxiety Disord.*, 20(1):110-117, 2006.

78. Talairach, J.; Tournoux, P. Coplanar stereotactic atlas of the human brain. Stuttgart: George Thieme Verlag , 1988.
79. Whalen, P.J.; Shin, L.M.; McInerney, S.C.; Fischer, H.; Wright, C.I.; Rauch, S.L. A functional MRI study of human amygdala responses to facial expressions of fear versus anger. *Emotion*, 1(1):70-83, Mar. 2001.
80. Whalen, P.J.; Rauch, S.L.; Etcoff, N.L.; McInerney, S.C.; Lee, M.B.; Jenike, M.A. Masked presentations of emotional facial expressions modulate amygdala activity without explicit knowledge. *J Neurosci.*, 18(1):411-418, Jan. 1998.
81. Wicker, B.; Keysers, C.; Plailly, J.; Royet, J.P.; Gallese, V.; Rizzolatti, G. Both of us disgusted in My insula: the common neural basis of seeing and feeling disgust. *Neuron.*, 30;40(3):655-64, Oct. 2003.
82. Winston, J.S.; O'Doherty, J.; Dolan, R.J. Common and distinct neural responses during direct and incidental processing of multiple facial emotions. *Neuroimage.*,20(1):84-97, Sep. 2003.
83. Yang, T.T.; Menon, V.; Eliez, S.; Blasey, C.; White, C.D.; Reid, A.J.; Gotlib, I.H.; Reiss, A.L. Amygdalar activation associated with positive and negative facial expressions. *Neuroreport*, 7;13(14):1737-41, Oct. 2002.
84. Zangara, A; Blair, RJ; Curran, HV. A comparison of the effects of a beta-adrenergic blocker and a benzodiazepine upon the recognition of human facial expressions. *Psychopharmacology*, 163(1):36-41, Aug. 2002.
85. Zuardi, A.W.; Guimaraes, F.S.; Moreira, A.C. Effect of cannabidiol on plasma prolactin, growth hormone and cortisol in human volunteers. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 26(2):213-7, Feb. 1993.

Anexos

Anexo 1
TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS INFORMAÇÃO

NOME DA PESQUISA: **Papel do Diazepam no processamento de emoções em voluntários saudáveis avaliado por meio de ressonância magnética funcional**
PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Cristina Marta Del-Ben CREMESP: 63638

DESCREVER ABAIXO AS INFORMAÇÕES DADAS AO PACIENTE SOBRE:

1. A justificativa e objetivo da pesquisa.

O Diazepam é uma medicação bastante utilizada para tratamento de ansiedade e insônia e nós gostaríamos de observar como esta medicação atua no cérebro; para isso nós pretendemos colher imagens da atividade do cérebro enquanto a pessoa realiza uma tarefa psicológica, por meio de uma técnica chamada ressonância magnética funcional.

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

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

Na segunda visita, você deverá tomar um comprimido que pode ser placebo ou da medicação chamada diazepam. Nós precisamos esperar cerca de 1 hora 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. Enquanto aguarda você preencherá algumas escalas para nos dizer como você está se sentindo no momento, estas escalas são bastante simples, mas nós faremos um treinamento antes de iniciarmos os procedimentos.

Você deverá então ser posicionado na máquina de ressonância magnética e ficará deitado, sem se movimentar, 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 estaremos colhendo imagens para avaliar a estrutura do cérebro. Em seguida, você deverá realizar uma tarefa simples que tem duração de 6 minutos. 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 e você terá contato conosco a qualquer momento por meio de um microfone próximo de você que nos permitirá ouvir a sua voz.

3. Os desconfortos e riscos esperados.

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

O diazepam é um ansiolítico largamente utilizado na prática clínica para tratar transtornos ansiosos, em doses que variam de 5 a 40 mg por dia. Esta medicação é bastante segura, mas, excepcionalmente, alguns efeitos colaterais, como déficit de atenção, fadiga, sedação, sonolência, inquietação, podem ocorrer. Quando ocorrem, esses sintomas costumam ser leves e desaparecer em poucas horas.

Algumas pessoas acham desconfortável estar dentro da máquina de ressonância magnética. O exame é barulhento e você precisa permanecer por algum tempo quieto 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 com 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 com você e nós solicitaremos que você deixe objetos metálicos fora da sala de exame.

4. Os benefícios que se pode obter.

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

Eu _____, R.G. _____, abaixo

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

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

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

Ribeirão Preto, _____ de _____ de _____

ASSINATURA DO PARTICIPANTE NO ESTUDO

ASSINATURA DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL

Cristina Marta Del-Ben CREMESP: 63638

Anexo 2

V A M S

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

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

Anexo 3

ESCALA DE SINTOMAS SOMÁTICOS

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

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

Anexo 4

Inventário de Ansiedade Traço-Estado – IDATE-T

State-Trait Anxiety Inventory (Spielberger et al., 1970) – versão traduzida e validada por Biaggio e Natalício (1979)

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

Avaliação

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

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

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](#)