

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
BIOQUÍMICA - CENTRO DE MEMÓRIA
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

EFEITOS AGUDOS DA RESTRIÇÃO DE TIROSINA E
FENILALANINA SOBRE O HUMOR E A ATENÇÃO
EM VOLUNTÁRIOS NORMAIS

Eugenio Horácio Grevet

Orientador: Prof. Dr. Iván Izquierdo
Co-orientador: Prof. Dr. Flávio Kapczinski

PORTO ALEGRE, DEZEMBRO DE 1999.

SUMÁRIO

RESUMO	10
ABSTRACT	11
LISTA DE ABREVIATURAS	12
1. INTRODUÇÃO	13
1.1. Fenilalanina e tirosina	13
1.2. Metabolismo da fenilalanina e tirosina	15
1.2.1. Aporte nutricional	15
1.2.2. Metabolismo protéico periférico	16
1.2.3. Sistema de hidroxilação da fenilalanina	16
1.2.4. Regulação hormonal	17
1.2.5. Sistema de transporte para o sistema nervoso central	19
1.3. Metabolismo das catecolaminas	20
1.3.1. Síntese das catecolaminas	20
1.3.2. Regulação da síntese das catecolaminas	21
1.4. Papel das catecolaminas sobre o humor	22
1.5. Papel das catecolaminas sobre a atenção	23
1.6. Restrição aguda de precursores de neurotransmissores.....	24
1.6.2. Efeitos da restrição aguda de fenilalanina e tirosina	25
2. HIPÓTESES	27
2.1. Hipóteses Conceituais	27
2.2. Hipóteses Operacionais	27
3. QUESTÃO PRINCIPAL DE PESQUISA	28
4. OBJETIVOS	29
4.1. Objetivos Gerais	29
4.2. Objetivos Específicos	29
5. MATERIAL E MÉTODOS	30
5.1. Delineamento	30
5.2. População Alvo	30
5.3. Amostra	30
5.3.1. Processo de Amostragem	30
5.3.1.1. Critérios de inclusão	31
5.3.1.2. Critérios de exclusão	31
5.3.2. Cálculo do Tamanho da Amostra	31

5.4. Grupo controle	32
5.5. Randomização	32
5.6. Variáveis.....	32
5.6.1. Independentes	32
5.6.2. Dependentes	32
5.7. Instrumentos	33
5.7.1. Escalas de humor	33
5.7.1.1. Escala de POMS	33
5.7.1.2. Escala de Lader	33
5.7.2. Testes de atenção e aprendizado	34
5.7.2.1. Teste de cancelamento de Mesulan	34
5.7.2.2. Teste de Dígitos de Hebb	35
5.7.2.3. Teste de Blocos de Corsi	35
5.7.2.4. Teste de Aprendizado Verbal Auditivo de Rey	35
5.7.2.5. Teste de Aprendizado de Figuras de Aggie	37
5.7.3. Questionário para coleta de outros dados	37
5.8. Coquetel de Aminoácidos	37
5.9. Dosagens plasmática de fenilalanina e tirosina	38
5.9.1. Dosagem de fenilalanina	38
5.9.2. Dosagem de tirosina	39
5.10. Estudo-piloto	39
5.11. Coleta de dados	40
5.11.1. Triagem	40
5.11.2. Dieta hipoprotéica	41
5.11.3. Dia do experimento propriamente dito	41
5.12. Questões éticas	43
5.13. Análise dos dados	44
5.13.1. Análise descritiva dos dados	44
5.13.2. Análise comparativa dos dados	44
5.13.2.1. Dados bioquímicos	44
5.13.2.2. Escala POMS de humor	45
5.13.2.3. Escala de Lader	45
5.13.2.4. Testes cognitivos	45
5.13.2.5. História Familiar	46
6. RESULTADOS	46
6.1. Tamanho e perdas amostrais	46
6.2. Características demográficas	46
6.2.1. Idade	46
6.2.2. Escolaridade	46
6.3. Outros dados	47
6.3.1. QI-WAIS	47
6.3.2. História familiar de transtornos mentais.....	47
6.3.3. História pessoal prévia de transtorno mental	48
6.4. Efeitos Colaterais	48

6.5. Dosagem de fenilalanina e tirosina plasmática.....	49
6.5.1. Dosagem de fenilalanina	49
6.5.1.1. No grupo controle	49
6.5.1.2. No grupo teste	50
6.5.2. Dosagem de tirosina	51
6.5.2.1. No grupo controle	51
6.5.2.2. No grupo teste	52
6.6. Efeitos da RAFT sobre o humor	54
6.6.1. Escala de POMS	54
6.6.1.1. No grupo controle	54
6.6.1.2. No grupo teste	56
6.6.2. Escala de Lader	57
6.6.2.1. No grupo controle	57
6.6.2.2. No grupo teste	58
6.7. Efeitos da RAT sobre a atenção	59
6.7.1. Teste de Mesulan	59
6.7.2. Blocos de Corsi	60
6.7.3. Teste de Hebb	60
6.7.4. Teste de Rey	60
6.7.5. Teste de Aggie	62
6.8. História familiar	63
7. DISCUSSÃO	66
7.1. Sobre a Questão de Pesquisa e os Objetivos Propostos	66
7.2. Sobre o Método	66
7.2.1. Em relação à amostra	66
7.2.2. Em relação ao delineamento	67
7.2.3. Em relação aos instrumentos	68
7.2.4. Em relação ao coquetel de aminoácidos	68
7.2.5. Em relação às dosagens de fenilalanina e tirosina	69
7.2.6. Em relação à dieta hipoproteica	69
7.3. Sobre os Resultados	70
7.3.1. Em relação às perdas amostrais	70
7.3.2. Em relação às características da amostra	70
7.3.3. Em relação às dosagens de fenilalanina e tirosina plasmática	71
7.3.4. Em relação aos efeitos colaterais	72
7.3.5. Em relação aos efeitos da RAFT sobre o humor	73
7.3.6. Em relação aos Efeitos da RAT sobre a atenção	75
7.3.7. Em relação à história familiar dos voluntários	76
8. CONCLUSÕES	77
9. REFERERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	78
10. ANEXOS	92

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Tabela 1: História familiar de transtorno mental entre os voluntários	47
Tabela 2: Efeitos colaterais no grupo, em cada sessão e em cada tipo de coquetel	48
Tabela 3: Valores de fenilalanina plasmática basal e 5 horas após ingestão do coquetel placebo.....	49
Tabela 4: Valores de fenilalanina plasmática basal e 5 horas após ingestão do coquetel ativo	50
Tabela 5: Valores de tirosina plasmática basal e 5 horas após ingestão do coquetel placebo	52
Tabela 6: Valores de tirosina plasmática basal e 5 horas após ingestão do coquetel ativo	53
Tabela 7: Escala POMS antes e após ingestão de coquetel placebo	55
Tabela 8: Escala POMS antes e após ingestão de coquetel ativo	56
Tabela 9: Escala de Humor de Lader antes e após ingestão de coquetel placebo	57
Tabela 10: Escala de Humor de Lader antes e após ingestão de coquetel ativo	58
Tabela 11: Teste de Mesulan após coquetéis placebo e ativo	59
Tabela 12: Blocos de Corsi após coquetéis placebo e ativo	60
Tabela 13: Teste de Hebb após coquetéis placebo e ativo	60
Tabela 14: Teste de Rey após coquetéis placebo e ativo	61
Tabela 15: Teste de Aggie após coquetéis placebo e ativo	62
Tabela 16: Comparação dos testes de humor e cognitivos e história de transtornos de humor em familiares de primeiro grau	63
Figura 1: Estrutura da fenilalanina	14
Figura 2: Estrutura da tirosina	14
Figura 3: Rota de metabolização da fenilalanina	18
Figura 4: Hidroxilação da fenilalanina	19
Figura 5: Estruturas do núcleo catecol e da catecolamina	20
Figura 6: Rota da síntese das catecolaminas	22
Figura 7: Dosagem plasmática de fenilalanina no estado basal e 5 horas após ingestão do coquetel placebo e ativo	51
Figura 8: Dosagem plasmática de tirosina no estado basal e 5 horas após ingestão do coquetel placebo e ativo	54
Figura 9: Escores da escala POMS no estado basal e após 5 horas do coquetel placebo	55
Figura 10: Escores da escala POMS no estado basal e após 5 horas do coquetel ativo	56
Figura 11: Escores da escala de Lader no estado basal e após 5 horas do coquetel placebo	57
Figura 12: Escores da escala de Lader no estado basal e após 5 horas do coquetel ativo	59
Figura 13: Escores dos sub-ítems do teste de Rey após o coquetel placebo e ativo	61

AGRADECIMENTOS

Aos amigos voluntários, que tornaram este experimento possível, minha eterna gratidão.

Ao professor Iván “mestre” Izquierdo, que depositou sua confiança em um desconhecido.

Ao professor Renato Dutra Dias, meu muito obrigado pelos seus ensinamentos e comentários que tornaram possível a realização desta dissertação.

Aos professores e amigos Carlos Alexandre Netto, Flávio Kapczinski, Gisele Gus Manfro, Marcelo Fleck que tornaram esta dissertação possível com seu entusiasmo, incentivo e confiança.

Ao Professor Aristides Volpato Cordioli, amigo e conselheiro das horas difíceis de vida acadêmica.

Às estudantes de psicologia Caroline Hastenpflug, Bianca Schilotto e Suzana Moraes, pelo seu esforço e espírito científico.

Aos meus colegas do seminário de Neuroquímica dos Transtornos Mentais Maura Spottorno, Nyvia Souza, Denise Blaya, Luciana Nerung, Ernani Luz Júnior, Doris Milman Shansis que se encontram nesta mesma luta de produzir ciência mantendo uma atividade clínica constante.

Ao Serviço de Genética do Hospital de clínicas de Porto Alegre, em especial ao professor Roberto Giugliani e ao doutorando Luiz Carlos Santana pelo auxílio na realização das dosagens séricas de fenilalanina e tirosina.

Aos colegas do centro de memória Rafael Roesler, Roger Walz, Luciana Izquierdo, Marino Muxfeldt Bianchin que elevam o trabalho científico brasileiro a patamares internacionais, minha admiração e inspiração.

Ao colega do centro de memória Tadeu Mello e Souza meu muito obrigado pela ajuda na realização desta dissertação.

Ao meu grande amigo, cunhado e “mão direita”, Acadêmico de Medicina, Marcos “marquinhos” Tietzmann. Não tenho palavras para descrever minha gratidão. Sem sua ajuda, estes anos de trabalho não teriam saído do papel.

A meu grande amigo e irmão do peito Flávio Milman Shansis, pela ajuda e supervisão constante neste trabalho.

A Estela Máris Novaira de Grevet, pela sua ajuda na preparação e organização das dietas hipoprotéicas, feitas com o mesmo carinho e cuidado com que preparou as refeições de seus filhos (eu, Nahuel e Gastón).

A minha esposa Ana Cristina Tietzmann, pelos melhores anos de minha vida

Dedicada à Memória de meu querido pai
Enrique Ramiro Grevet

RESUMO

O presente estudo avaliou os efeitos da Restrição Aguda de Fenilalanina e Tirosina (RAFT) sobre o humor e o desempenho cognitivo em voluntários normais. Foi utilizada uma amostra de 10 voluntários normais, do sexo masculino. O delineamento empregado foi o de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado e cruzado. O voluntário recebia em duas oportunidades um coquetel de aminoácidos que poderia ser um coquetel balanceado com todos os aminoácidos (coquetel placebo) ou um coquetel com todos os aminoácidos excetuando-se a fenilalanina e a tirosina (coquetel ativo). Antes da ingestão do coquetel e 5 horas após cada ingestão do coquetel o voluntário era avaliado por testes que mensuravam seu estado de humor e desempenho cognitivo (atenção).

Os resultados mostraram que a RAFT possui capacidade de diminuir de forma significativa o nível plasmático de tirosina ($p < 0,02$). Em relação à variação aguda no humor, houve diferença estatisticamente significativa ($P = 0,024$) nos escores das Escalas POMS no seu eixo I que mede a dimensão tranqüilo-ansioso demonstrando que os voluntários que fizeram uso do coquetel ativo apresentaram maiores escores no polo de ansiedade. Na escala de Lader não houve diferenças significativas quando os voluntários usaram coquetel placebo ou coquetel ativo. Em relação ao desempenho cognitivo, a RAFT não induziu alterações nos Testes de Atenção dos Dígitos de Hebb, Blocos de Corsi, Teste de Cancelamento de Mesulan ou no Teste de figuras de Aggie. Por outro lado, a RAFT induziu alterações estatisticamente significativas ($p = 0,026$) no sub-ítem de reconhecimento B do Teste de Aprendizado Auditivo de Rey. Os achados do presente estudo apontam na direção de que a diminuição aguda no precursor catecolaminérgico pode aumentar os níveis de ansiedade e reduzir a atenção em voluntários normais.

ABSTRACT

The present study evaluates the effects of acute phenylalanine and tyrosine depletion (PTD) on mood and cognitive performance. The sample comprised of 12 males volunteers. The design was a randomized, double-blind, placebo-controlled and cross-over clinical trial. On both days volunteers were given a drink of aminoacids, which could be one consisting of a mixture of all amino acids (placebo drink) or a drink containing all the aminoacids apart from fenylalanine and tyrosine (active drink). Before of the drink ingestion and five hours after taking each drink , the volunteers underwent tests on mood and cognitive performance.

The results showed that PTD can significantly reduce the tyrosine plasmatic level ($P < 0,02$). Concerning acute variation on mood, there was statistical significance ($P = 0,024$) on the axis I POMS rating scale (this axis measure a composed-anxious dimention) showed that volunteers took the active drink had higher anxiety levels. Regarding to the Lader mood scale there was no statistically significant differences in the scores obtained among the placebo and active drinkers group. As to the cognitive tests, PTD did not cause change in performance of volunteers in Hebb test, Corsi blocks, mesulan test or Aggie figures learning test. The results obtained at Rey auditory verval learning test showed statistical significante impairemet at the active group only at the Rey recognition B ($P = 0,026$). The study findings show that acute decrease in the catecolamine precursor affects mood, incrising anxiety scores, and decrease atention scores in same cognitives test.

EQUIPE DE PESQUISA

Mestrando: Eugenio Horácio Grevet

Orientador: Prof. Dr. Iván Izquierdo

Co-orientador: Prof. Dr. Flávio Kapczinski

Equipe:

Flávio Shansis - Médico psiquiatra e Mestre em Ciências Biológicas, bioquímica - pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS.

Letícia Forster - Psicóloga e Mestre em Farmacologia pela Faculdade Federal de Ciências médicas de Porto Alegre - FFCMPA.

Marcos Tietzmann - Acadêmico de medicina da Faculdade de medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS.

Caroline Hastempflug e Suzana Moraes - Acadêmicas de psicologia da Universidade do vale do rio do sinos - UNISINOS.

Bianca Schilotto - Acadêmica de Psicologia da Universidade Luterana do Brasil -ULBRA.

Domênico Villetti - Farmacêutico pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS.

LISTA DE ABREVIATURAS

BH2	diidropteridina
BH4	tetraidrobiopteridina
DA	dopamina
DOPA	3,4'-diidroxifenilalanina
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual, 4 ^a . ed.
FAH	fenilalanina hidroxilase
HPLC	cromatografia líquida de alta pressão
HVA	ácido homovanílico
IMAOS	inibidores da monoaminoxidase
MHPG	3-metóxi-4-hidroxifenilglicol
NA	noradrenalina
QI	coeficiente de inteligência
RAFT	restrição aguda de fenilalanina e tirosina
RAT	restrição aguda de triptofano
SNC	Sistema Nervoso Central
TCA	ácido tricloroacético
TDAH	transtorno de déficit de atenção/hiperatividade

1. INTRODUÇÃO

Em 1946 foi descoberto por Von Euler na Suíça e por Holtz na Alemanha que as inervações simpáticas periféricas de mamíferos usavam noradrenalina como neurotransmissor ao invés de adrenalina. Esta descoberta impulsionou em muito o campo das neurociências (COOPER et al, 1996).

Porém, foi somente em meados dos anos 50 que a dopamina, que fora até então considerada apenas um intermediário na rota de produção de noradrenalina, passou a ser considerada como um neurotransmissor independente no Sistema Nervoso Central (SNC) (MOLINOFF e EISENHOFER, 1971; COOPER et al, 1996). Posteriormente, em 1958, com o surgimento dos antidepressivos inibidores da monoaminoxidase e do antipsicótico clorpromazina, as catecolaminas tornaram-se importantes no entendimento da fisiopatogenia dos Transtornos Mentais (DELGADO et al, 1993).

Atualmente os neurônios noradrenérgicos e dopaminérgicos são considerados sistemas interligados, porém, diferentes do SNC. Estes sistemas estão envolvidos, entre outras funções, na regulação do humor, da atenção, da cognição e da memória de mamíferos (CLARK et al, 1987a e b).

No presente estudo utilizamos a Técnica de Restrição Aguda do precursor das catecolaminas (tirosina) no intuito de determinar a influência destas no humor e atenção de voluntários normais.

1.1. Fenilalanina e tirosina

Os aminoácidos são a unidade estrutural das proteínas que são sintetizadas a partir da combinação de 20 aminoácidos entre os quais se encontram a tirosina e a fenilalanina. Os aminoácidos podem produzir derivados biologicamente ativos como os neurotransmissores e as bases purínicas e pirimídicas. Os aminoácidos são formados por um α -carbono, um grupo carboxila (COOH), por um grupo amino (NH₃) e uma cadeia lateral. A diferenciação dos aminoácidos é decorrente da carga gerada pelas cadeias laterais em solução, podendo ser agrupados em aminoácidos polares ou apolares (SIEGEL et al, 1999). Todos os aminoácidos, com exceção da glicina que é uma molécula simétrica, podem ter duas apresentações espaciais tridimensionais (estereoisômeros). Em uma apresentação o grupo amino encontra-se à direita (forma D) e, em outra, à esquerda (forma L). Apenas as

formas L são constituintes das proteínas e possuem funções fisiológicas (CAMPBELL, 1995).

A fenilalanina (fig.1) é um aminoácido apolar essencial altamente hidrofóbico (apresentando um índice de hidrofobia de 2,8) que contém um anel fenil acoplado a um grupo metila (-CH₂-) (STRYER, 1996).

A tirosina (fig.2) é um aminoácido não essencial produzido pela hidroxilação da fenilalanina pelo sistema da fenilalanina hidroxilase. Apresenta uma cadeia lateral polar eletricamente neutra que contém um anel aromático ligado a uma hidroxila. Em PH acima de 10,5 tende a perder um próton o que a torna menos hidrofóbica (índice de hidrofobia -1,3) (STRYER, 1996).

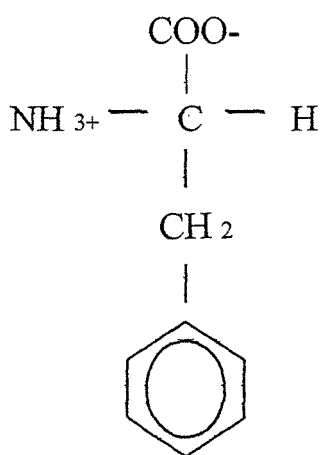


Figura 1- Estrutura da fenilalanina.

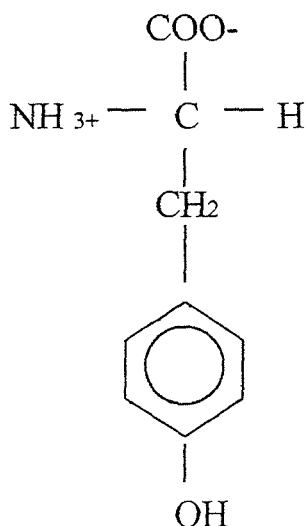


Figura 2 - Estrutura da tirosina.

Muitos produtos são derivados da fenilalanina e da tirosina. Por exemplo, os hormônios tireoideos tri-iodo-tironina (T₃) e tiroxina (T₄) são produzidos na tireóide a partir de resíduos de tirosina. A fenilalanina é hidroxilada em tirosina e esta é hidroxilada em dopa que, por sua vez, pode ser convertida em catecolaminas (dopamina e noradrenalina) nos neurônios ou servir como precursor de pigmentos nos melanócitos. Na medula adrenal, a noradrenalina é metilada para produzir o hormônio adrenalina (MARKS et al, 1996a).

1.2. Metabolismo da fenilalanina e tirosina

Em mamíferos que apresentam balanço nitrogenado normal os níveis de aminoácidos livres pouco variam no decorrer do dia. Entretanto, os valores destes podem flutuar por períodos breves. Estas variações dependem basicamente do aporte nutricional, da ação hormonal, do metabolismo protéico periférico, do metabolismo de aminoácidos sistêmico (hidroxilação) e do transporte de aminoácidos (aa) para o SNC (YOUNG, 1983).

1.2.1. Aporte nutricional

O perfil dos componentes da dieta influenciam o tipo de padrão de aa séricos e no SNC. Dietas modificadas podem ter um valor terapêutico importante como ocorre na fenilcetonúria (SCRIVER et al, 1985). Quando é diminuído o conteúdo de fenilalanina suas concentrações são mantidas dentro da normalidade. Outras manipulações são possíveis para a obtenção de concentrações diferentes de aminoácidos. Por exemplo, após uma noite de jejum, a ingestão de dietas ricas em carboidratos aumenta a disponibilidade de aminoácidos aromáticos (fenilalanina, tirosina e triptofano). Isto se deve à liberação de insulina que aumenta a incorporação de aminoácidos de cadeia ramificada pelos tecidos musculares, permitindo que diminua a competição entre os aminoácidos pelo sistema de transporte e, conseqüentemente, aumentando a disponibilidade dos aminoácidos aromáticos (FERNSTROM e WURTMAN, 1972; FERNSTROM, 1977). Aumentando-se a proporção de proteínas de uma dieta que contenha carboidratos ocorre uma diminuição de fenilalanina e triptofano e um aumento de tirosina no SNC (FERNSTROM e

FALLER, 1978). Estas modificações se devem, principalmente, à mudança no padrão de aminoácidos e de suas concentrações séricas. Com isto, é alterado o transporte competitivo destes aminoácidos para dentro do SNC. Isso possibilita que manipulações dietéticas permitam alterar a concentração de precursores aminoácidos e das catecolaminas (ver adiante restrição aguda de fenilalanina/tirosina) (YOUNG, 1983).

1.2.2. Metabolismo protéico periférico

Após uma dieta rica em proteínas ocorre uma rápida captação de fenilalanina pelo fígado que a coloca à disposição do organismo para a síntese protéica e outras funções. A concentração de fenilalanina e tirosina no fígado é de aproximadamente 2 a 4% das necessidades diárias (YOUNG, 1983) e após um jejum de 24 horas ocorre uma diminuição nos níveis destes. Uma queda ainda maior acontece se, após o jejum, é fornecida uma dieta pobre em aminoácidos aromáticos (BLOXAM et al, 1974).

1.2.3. Sistema de hidroxilação da fenilalanina

A hidroxilação da fenilalanina, reação que ocorre em nível hepático e cerebral, é fundamental como fonte endógena de tirosina em mamíferos. Esta é um aminoácido não essencial necessário na síntese protéica e na produção de catecolaminas. A tirosina, para manter seus níveis séricos, depende muito da disponibilidade de fenilalanina. Ocorrendo alguma deficiência no sistema de hidroxilação, como a que ocorre na fenilcetonúria, a tirosina se transforma em um aminoácido “essencial”, passando a depender exclusivamente do aporte dietético (SCRIVER et al, 1995).

Para ocorrer a reação de hidroxilação são necessárias a fenilalanina, a fenilalanina hidroxilase (FAH), a diidropteridina reductase e tetraidrobiopteridina (BH₄) na presença de desidratase (SCRIVER et al, 1995). A FAH é provavelmente um dímero que apresenta uma massa molecular entre 150.000 e 275.000 d (ABITA et al, 1983; YAMASHITA et al, 1985) que catalisa duas reações acopladas onde a fenilalanina é oxidada à tirosina e à BH₄, que atua como co-fator, é oxidada a 4 α -hidroxytetraidropteridina (carbinolamina). A FAH cataliza a reação marca passo (é uma enzima reguladora) e, portanto, controla a velocidade das

transformações metabólicas da fenilalanina que envolvem a tirosina (BERRY et al, 1971); Esta regulação depende de dois fatores: Um é a concentração de fenilalanina e outro é a sua ativação-desativação por mecanismos de fosforilação -desfosforilação (SCRIVER et al, 1995; MARKS et al, 1996).

A tirosina posteriormente pode ser oxidada, utilizando também BH_4 como cofator, a CO_2 e à água pela ação da tirosina hidroxilase (que age principalmente no fígado e no SNC) ou ser utilizada como substrato na produção de proteínas ou catecolaminas. Já a carbinolamina é oxidada à diidropteridina (BH_2) e à água (reação esta que é catalisada pela 4α -carbinolamina desidratase). Finalmente, a BH_2 é reduzida pela enzima dependente de NADH Diidropteridina redutase à BH_4 , fechando o ciclo para servir novamente de co-fator na oxidação de fenilalanina, já que, diferentemente de outros cofatores, o organismo contém apenas reservas limitadas de BH_4 (fig.4) (SCRIVER et al, 1985; MARKS et al, 1996).

As rotas de transaminação ou descarboxilação (ver figura número 3) têm uma importância menor no catabolismo da fenilalanina em situações fisiológicas. Estas adquirem maior relevância em situações patológicas como nas fenilcetonúrias, onde a fenilalanina Hidroxilase e o sistema de hidroxilação apresenta-se suprimido ou alterado (SCRIVER et al, 1995).

1.2.4. Regulação hormonal

Muitos hormônios regulam o metabolismo energético atuando no apetite, na absorção, no transporte e na oxidação dos aa e outros nutrientes. Os principais hormônios são a insulina (hormônio anabólico) e seus hormônios contra regulatórios (catabólicos): o glucagon, a adrenalina, a noradrenalina, o cortisol, a somatostatina, o hormônio de crescimento e os hormônios tireoideos (MARKS et al, 1996).

A regulação exercida por estes hormônios sobre a concentração e variação diurnas de aa aromáticos não está totalmente esclarecida. Algumas afirmativas, entretanto, podem ser feitas. O aumento de insulina provoca um aumento na biodisponibilidade de aa aromáticos. Um aumento no hormônio de crescimento aumenta a síntese protéica diminuindo a concentração de aa aromáticos. Glicocorticóides aumentam a atividade da pirrolase diminuindo a concentração de triptofano. A tirosina transaminase é induzida por triptofano, glicocorticóides, insulina e glucagon (BENKERT e MATUSSEK, 1970; LABORIT e THURET, 1977; YOUNG, 1983; YOUNG, 1996).

Pode-se pensar que este perfil de efeitos hormonais favorece uma produção menor de catecolaminas quando o organismo apresenta-se diante de uma necessidade energética ou de uma situação de estresse. Isso, a princípio parece contraditório; porém, poderia explicar porque o estresse crônico pode levar a um esgotamento do sistema catecolaminérgico.

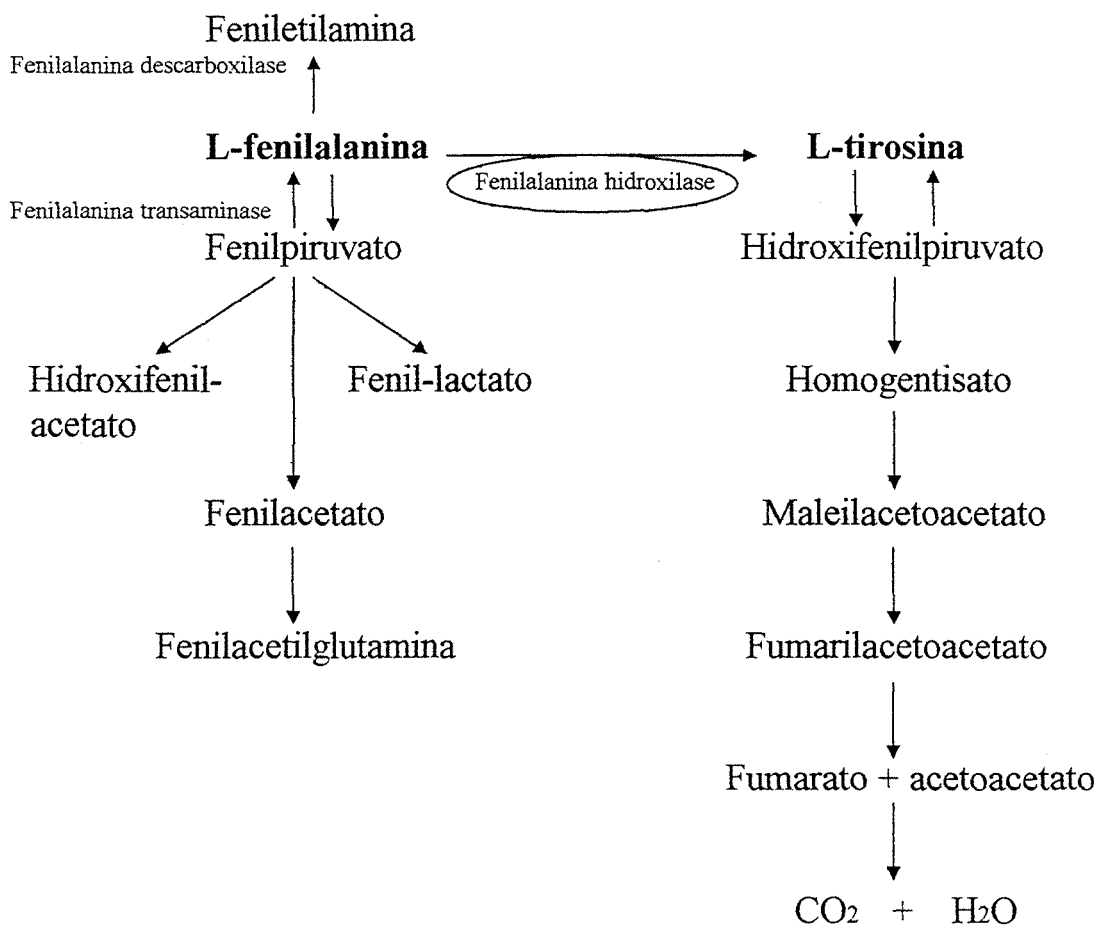


Figura 3 - Rotas de metabolização da fenilalanina.

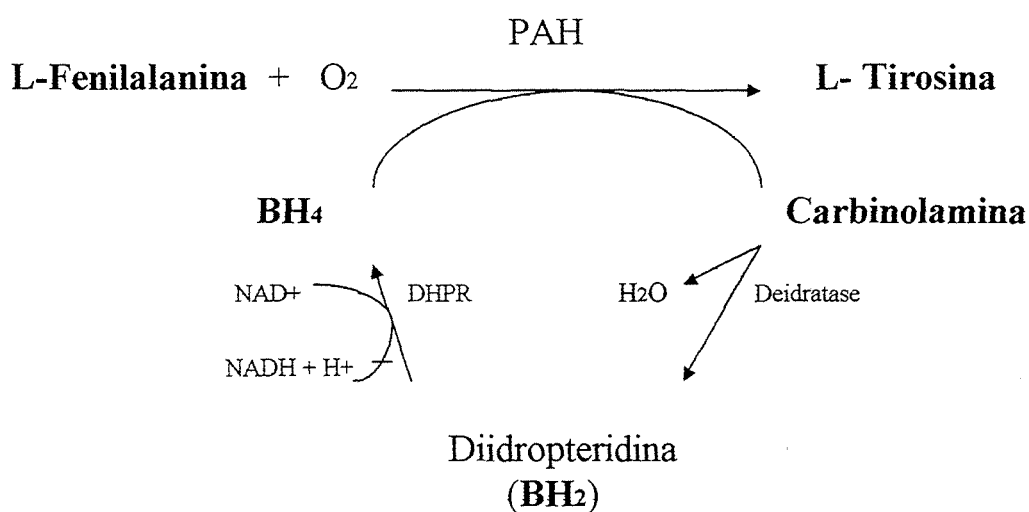


Figura 4 - Hidroxilação da fenilalanina.

1.2.5. Sistema de transporte para o sistema nervoso central

O transporte de aminoácidos do plasma para o interior das células nervosas acontece em dois estágios. O primeiro ocorre quando os aa atravessam a barreira hemato-encefálica e o segundo, quando os aminoácidos são transportados do fluido extracelular cerebral para o interior das células (YOUNG, 1982; YOUNG, 1983).

O sistema carreador de aa neutros transporta fenilalanina, tirosina, triptofano, leucina, isoleucina, valina, treonina, histidina, cisteína, serina, glutamina e asparagina. O K_m para os primeiros oito aminoácidos é próximo à concentração plasmática dos mesmos e para os últimos quatro aminoácidos é menor. Como o K_m dos oito primeiros aminoácidos é o mesmo para o mesmo carreador ocorre um transporte competitivo que depende da disponibilidade de cada aminoácido para entrar no interior da célula. Por exemplo, quando há liberação de insulina, os aa de cadeia longa são preferencialmente absorvidos pelos tecidos musculares ocorrendo então uma maior absorção cerebral de aa aromáticos (PARDRIDGE, 1977; PARDRIDGE e OLDENDORF, 1977; YOUNG, 1983; YOUNG, 1996).

Nos neurônios parece haver um aumento na captação de tirosina e triptofano quando aumentam as despolarizações, sendo estimulada por Ca^{++} e K^+ e inibida por Na^+ (YOUNG, 1983).

1.3. Metabolismo das catecolaminas

As catecolaminas são compostos orgânicos que apresentam um núcleo catecol (um anel benzeno com duas hidroxilas) e um grupo amino na sua estrutura (fig.5). Os principais produtos catecolaminérgicos são a dopamina, a noradrenalina e a adrenalina. Estas são substâncias que funcionam como hormônios e neurotransmissores (COOPER et al, 1996; KUHAR et al, 1999).

O sistema simpato-adrenal é responsável pela produção periférica das catecolaminas. No SNC as catecolaminas são produzidos pelos neurônios noradrenérgicos e dopaminérgicos (MOLINOFF e EISENHOFER, 1971; FOOTE, 1995; ROTH, 1995; COOPER et al, 1996).

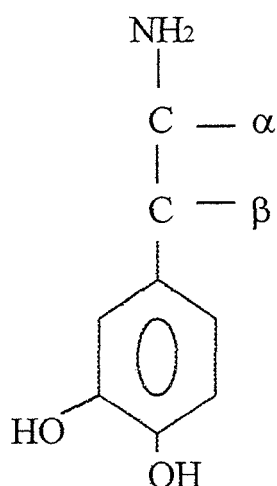


Figura 5 - Estrutura do núcleo catecol (azul) e da catecolamina.

1.3.1. Síntese das catecolaminas

A síntese das catecolaminas a partir de tirosina ocorre conforme a figura 6. Salientando-se que nos neurônios dopaminérgicos a rota metabólica vai até dopamina, pois os mesmos não contêm a enzima dopamina-β-hidroxilase. Nos neurônios noradrenérgicos o produto final é a noradrenalina pois os mesmos não contêm feniletanolamina-*N*-metiltransferase. Já na supra-renal ocorre a produção de adrenalina, pois esta glândula contém as metiltransferases. A enzima mais importante na produção destas substâncias é

a tirosina hidroxilase (TH) que é encontrada em todos os tecidos que produzem catecolaminas. Esta enzima apresenta uma grande afinidade pelo substrato tirosina e em menor grau pela fenilalanina. A etapa catalizada pela TH é um passo limitante para produção de catecolaminas. (FOOTE, 1995; ROTH, 1995; COOPER et al, 1996; KUHAR et al,1999).

A dopamina- β -hidroxilase, por apresentar baixa afinidade pelo seu substrato pode envolver-se na produção de outras substâncias que não a noradrenalina. Portanto, a partir da feniletilamina (figura 3), pode-se obter metabólitos ativos que podem funcionar como “falsos neurotransmissores”. Exemplos destes são a tiramina, a octopamina, α -metildopamina e α -metilnoradrenalina. Estes neurotransmissores podem ter função adrenérgica como o que ocorre na sua interação com inibidores da monoaminoxidase (IMAO) podendo acarretar crises hipertensiva potencialmente fatais em pacientes que fazem uso destes fármacos (SHULMAN et al, 1989; COOPER et al, 1996).

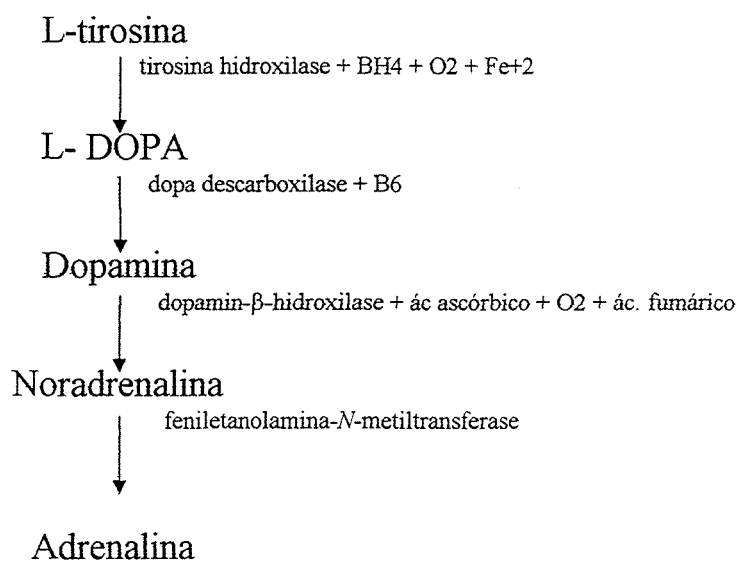


Figura 6- Rota da síntese das catecolaminas.

1.3.2. Regulação da síntese das catecolaminas

Um aumento na atividade dos neurônios catecolaminérgicos é acompanhada por um aumento na atividade da tirosina hidroxilase. Entretanto, quando a concentração de noradrenalina e dopamina aumenta na

fenda sináptica os mesmos inibem a enzima por “feedback” negativo. Salienta-se que normalmente não ocorrem variações nas concentrações absolutas de noradrenalina e dopamina ao nível da sinapse, ao menos que ocorra uma diminuição da oferta de precursores. Ocorre, ainda, um aumento da atividade da TH decorrente de um aumento de fosforilação de segundos mensageiros como MAPK e PKC. Aumentos na estimulação de autorreceptores α -adrenérgicos e D₂-dopaminérgicos diminuem a atividade da TH (GOLDSTEIN, 1995; COOPER et al, 1996; KUHAR et al, 1999).

O aumento da concentração de tirosina, diferentemente do que ocorre com o triptofano no sistema serotoninérgico, não leva a um aumento da produção de catecolaminas. Pode-se portanto dizer que a enzima encontra-se saturada pelo seu substrato, não havendo a possibilidade de ser obtida uma maior produção de catecolaminas desta forma (YOUNG, 1981; YOUNG, 1983; YOUNG, 1993; YOUNG, 1996).

1.4. Papel das catecolaminas sobre o humor

O humor é uma função mental que diz respeito a sentimentos como felicidade/tristeza, ânimo/desânimo e a capacidade da pessoa de se relacionar de forma adequada com outras pessoas (o que chamamos de afeto). Sabe-se que tal função é influenciada por vários fatores neuroquímicos, dentre outros, os catecolaminérgicos (MAAS et al, 1987; HENINGER et al, 1996). Um exemplo disso é o efeito de certas substâncias (por exemplo, anfetaminas e cocaína), de aumentarem a disponibilidade de catecolaminas no SNC, de provocarem um efeito de elevação aguda do humor. Por outro lado, algumas drogas (como reserpina), que agem diminuindo a função catecolaminérgicas, podem provocar sintomas de depressão (POTTER e MANJI, 1994).

No final dos anos 50, foram introduzidos como armas terapêuticas psicofármacos com ação noradrenérgicas e dopaminérgicas (IMAOs e tricíclicos) efetivos para o tratamento de quadros depressivos. A descoberta destas drogas deu início a inúmeros estudos tentando relacionar as catecolaminas aos transtornos do humor. Inicialmente postulou-se que a depressão estaria associada a uma deficiência da atividade das catecolaminas (especialmente noradrenalina) enquanto que a mania estaria associada a um excesso relativo das mesmas (SCHILDKRAUT, 1965).

Pesquisas iniciais observaram que o 3-metóxi-4-hidroxi-fenilglicol (MHPG), o principal metabólito noradrenérgico, estava elevado na fase

maníaca do Transtorno de Humor Bipolar em relação à fase depressiva e que estes metabólitos estavam baixos em deprimidos bipolares tipo I e em alguns deprimidos unipolares (SCHATZBERG et al, 1989). Em relação a episódios maníacos, estudos têm demonstrado níveis plasmáticos significativamente maiores de noradrenalina e adrenalina nestes indivíduos na fase maníaca do que quando apresentavam episódios depressivos ou estavam eufímicos (MAJ et al, 1984). Ainda, outros estudos relatam que os níveis de MHPG urinários e líquóricos estão mais elevados em pacientes maníacos do que em deprimidos ou controles normais (SWANN et al, 1987).

Mais recentemente, alguns estudos têm demonstrado uma diminuição no líquido nos níveis do metabólito dopaminérgico, ácido homovanílico (HVA), principalmente em pacientes deprimidos que apresentam retardo psicomotor (SCHATZBERG et al, 1982).

Clinicamente, pode-se observar que, em pacientes deprimidos bipolares, ocorre indução de episódios maníacos com substâncias que aumentam os níveis de catecolaminas como a L-DOPA (agonista dopaminérgico), as anfetaminas (liberador de catecolaminas) o piribedil (agonista dopaminérgico) e antidepressivos tricíclicos (inibidores da recaptação de noradrenalina e dopamina) e que estas mesmas drogas podem melhorar os sintomas de pacientes deprimidos unipolares (POTTER e MANJI, 1994; BUKI e GOODNICK, 1998).

Em resumo, os resultados de vários estudos sustentam que ocorre um aumento do “turnover” noradrenérgico e dopaminérgico durante a mania e uma redução na depressão. (BUKI e GOODNICK, 1998).

1.5. Papel das catecolaminas na atenção

O controle e a modulação da atenção é uma das funções atribuídas às catecolaminas. Em estudos com animais tem sido demonstrado que tanto a noradrenalina como a dopamina possuem um papel fundamental em ações que dependem ou estão relacionadas à atenção, como atividade exploratória, distratibilidade, tempo de latência de resposta, discriminação do ambiente e troca de foco de atenção (CLARK et al, 1987b).

Em seres humanos normais, intervenções farmacológicas com metilfenidato, que promove a liberação de catecolaminas, aumentam a capacidade de manter a atenção. Por outro lado, a atenção encontra-se diminuída usando-se drogas que bloqueiam os receptores pós-sinápticos

dopaminérgicos (droperidol) ou atuam nos autorreceptores noradrenérgicos (clonidina), diminuindo, desta forma, a liberação de noradrenalina (CLARK et al, 1987a).

Nos transtornos que afetam predominantemente a atenção, como no de Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH), alterações no sistema dopaminérgico foram descritas (PLISKA et al, 1996). Drogas que aumentam a liberação de DA, tais como o Metilfenidato, a Dextroanfetamina (anfetaminas) e a Bupropiona (drogas de ação dopaminérgica), são geralmente eficientes no tratamento deste transtorno (CORREA FILHO e ROHDE, 1998). A maioria dos estudos sugere que um “turnover” diminuído de dopamina e, possivelmente, de noradrenalina esteja envolvido na fisiopatologia deste Transtorno. Estas observações sugerem tanto uma deficiência da transmissão e liberação, como uma supersensibilidade de receptores principalmente de autorreceptores com uma conseqüente diminuição da produção e liberação de DA. A diminuição da síntese de DA é demonstrada em alguns trabalhos pela diminuição dos níveis urinários de MHPG em crianças com TDAH (PLISKA et al, 1996). Outro dado que corrobora a hipótese dopaminérgica do TDAH é o fato de que pacientes com TDAH possuem altos níveis de abuso de drogas como a cocaína e a nicotina (promotores da liberação de dopamina). Com relação à nicotina, 40% dos pacientes com TDAH são tabagistas, enquanto na comunidade geral, apenas 26% o são. Esses padrões aumentados de consumo de drogas têm sido interpretados como uma tentativa de auto-medicação (JARVIK, 1991; LEVIN e ROSECRANS, 1994).

1.6. Restrição aguda de precursores de neurotransmissores

No sentido de alterar experimentalmente funções cerebrais serotoninérgicas e catecolaminérgicas foi desenvolvida uma técnica dietética que permite retirar os precursores das indolaminas, o triptofano, ou das catecolaminas, a fenilalanina e tirosina (RAFT), de misturas balanceadas de aminoácidos. A administração de tais misturas promove diminuição nos níveis cerebrais destes neurotransmissores (YOUNG, 1996).

Até o momento, a técnica de restrição aguda de triptofano (RAT) tem sido mais ampla e sistematicamente estudada. Já se comprovou que RAT é capaz de diminuir os níveis cerebrais de serotonina e seus metabólitos, tanto

em animais (ratos e primatas) quanto em seres humanos (BIGGIO et al, 1974; YOUNG, 1989; YOUNG, 1993; BEL e ARTIGAS, 1996).

Em seres humanos a RAT foi aplicada a pessoas normais e com Transtornos Mentais no intuito de correlacionar o sistema serotoninérgico a funções cognitivas como o humor, memória, ansiedade e melhora ou piora dos quadros psiquiátricos como depressão, esquizofrenia, doença do pânico etc (YOUNG, 1985; ABBOT et al, 1992; YOUNG, 1993; MENKES et al, 1994; BENKELFAT et al, 1995; BARR et al, 1997; LEYTON, 1997; SHARMA, 1997; SMITH et al, 1997).

Revisando-se a literatura, encontra-se apenas um trabalho que correlaciona RAT e funções cognitivas. Especificamente, a RAT diminuiu o aprendizado como observado nos testes de descrição visual e pares associados. Além disso, a RAT aumentou o tempo de raciocínio durante o teste da torre de Londres (PARK et al, 1994). Shansis e colaboradores (SHANSIS et al, 1998) apresentaram recentemente um ensaio clínico, duplo-cego, placebo-controlado e cruzado, aplicando a técnica da RAT para avaliar seus efeitos na memória, atenção, humor e ansiedade de voluntários normais demonstrando uma tendência de piora da memória nos voluntários que faziam uso da mistura desprovida de triptofano.

1.6.1. Efeito da restrição de fenilalanina e tirosina

Sabendo-se que as concentrações de aminoácidos aromáticos e de cadeias ramificadas tendem a estarem baixas após um dia de dieta hipoprotéica e uma pausa alimentar de 8 horas. A administração de uma mistura de aminoácidos (ver coquetel página 35, ítem 5.3.2.2.1.) levará a uma competição pelo carreador. Cada aminoácido dependerá de sua concentração sérica para entrar nas células SNC (YOUNG, 1983). Como o coquetel é desprovido de tirosina e fenilalanina, estes dois aminoácidos praticamente não são transportados para o interior do SNC, conseqüentemente, a síntese de catecolaminas tenderá a cair (PALMOUR et al, 1998; McTAVISH et al, 1999).

A restrição aguda de fenilalanina e tirosina (RAFT) tem sido estudada paralelamente à RAT, porém com menor intensidade. Estudos iniciais demonstraram que a RAFT é capaz de diminuir os níveis de catecolaminas pela diminuição da velocidade de aporte do substrato tirosina aos neurônios catecolaminérgicos do SNC de ratos (BIGGIO et al, 1976). Recentemente,

McTavish e colaboradores (McTAVISH et al, 1998) demonstraram que ratos que fazem uso de uma dieta RAFT apresentam níveis de dopamina em média 44% diminuída no striatum, 34 % no núcleos acumbens e 24% no cortex cerebral, hipocampo e hipotálamo. Observaram também, que a queda nos níveis de noradrenalina era menor do que a de dopamina. Posteriormente, um estudo com dietas restringidas de tirosina/fenilalanina administradas para macacos Vervet, demonstrou que ocorre uma diminuição significativa dos níveis dos metabólitos da dopamina, o ácido homovinílico, da noradrenalina, o 3-metoxi-4-hidroxidoetileno glicol no líquor e da tirosina plasmática de 27,4, 26,9% e 30% respectivamente. Comportamentalmente, foi testada a capacidade da RAFT de diminuir o consumo de bebidas alcoólicas. Foi observado que macacos que ingeriram a mistura desprovida de fenilalanina e tirosina consumiram quantidades menores de bebidas (PALMOUR et al, 1998). Em seres humanos foi realizado um experimento que demonstra que a RAFT atenua os efeitos subjetivos das anfetaminas, que segundo o autor seriam efeitos relacionados com a dopamina, porém, não atenuaram os efeitos anorexígenos, um efeito relacionado com a noradrenalina (McTAVISH et al, 1999).

2. HIPÓTESES

2.1. Hipóteses conceituais

1. A RAFT aumenta os escores de depressão.
2. A RAFT diminui os escores de atenção.

2.2. Hipóteses operacionais

1. A distribuição dos escores nas escalas POMS e de Lader para variação aguda de humor aplicadas a voluntários normais submetidos à RAFT será significativamente diferente do que a distribuição dos escores quando as mesmas escalas forem aplicadas aos mesmos voluntários e estes não estiverem sendo submetidos à RAFT.
2. A distribuição dos escores nas escalas POMS e Lader para variação aguda de humor aplicadas a voluntários normais submetidos à RAFT com vulnerabilidade biológica para Transtorno de Humor (história familiar e/ou pessoal prévia de Transtorno de Humor) será significativamente diferente do que a distribuição dos escores quando as mesmas escalas forem aplicadas a voluntários normais submetidos à RAFT que não possuam vulnerabilidade biológica para Transtorno de Humor.
3. A distribuição dos escores em testes específicos de avaliação de aprendizado e atenção (Aggie, Rey, Mesulan, Corsi e Hebb) aplicados a voluntários normais submetidos à RAFT será significativamente diferente do que a distribuição dos escores quando os mesmos testes forem aplicados aos mesmos voluntários e estes não estiverem sendo submetidos à RAFT .

3. QUESTÃO PRINCIPAL DE PESQUISA

A diminuição aguda na disponibilidade dos precursores das catecolaminas (fenilalanina e tirosina) produz repercussões sobre o humor e a atenção de voluntários normais?

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivos gerais

1. Correlacionar a função catecolaminérgica e mudanças agudas nos estados de humor.
2. Correlacionar a função catecolaminérgica e mudanças agudas na atenção.

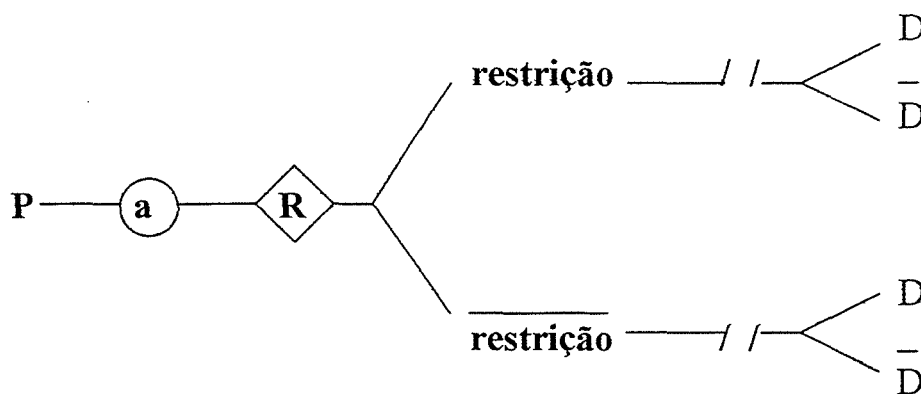
4.2. Objetivos específicos

1. Verificar se a RAFT diminui os níveis plasmáticos de tirosina e fenilalanina.
2. Verificar se a RAFT induz a variações agudas no humor de voluntários normais.
3. Verificar se a RAT induz a variações agudas na atenção de voluntários normais.

5. MATERIAL E MÉTODOS

5.1. Delineamento

presente estudo é um Ensaio Clínico prospectivo, randomizado, duplo-cego, cruzado e placebo-controlado. Tendo como fator em estudo a restrição aguda de fenilalanina e tirosina e como desfechos as variações de humor e atenção. O delineamento pode ser representado pelo seguinte diagrama:



5.2. População-alvo

Estudantes do sexo masculino dos cursos de Medicina da UFRGS, com idade entre 18-30 anos sem Transtorno Psiquiátrico atual.

5.3. Amostra

O estudo incluiu 13 voluntários normais do sexo masculino acadêmicos do curso de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

5.3.1. Processo de amostragem

A partir de palestras realizadas em salas de aula do Curso de Graduação de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul foram recrutados voluntários para o presente estudo. Todos os voluntários assistiram palestra com diapositivos na qual constava marco teórico, objetivos, delineamento do experimento, bem como o texto submetido e aprovado pela Comissão de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Foram então selecionados por conveniência de acordo com os critérios de inclusão e exclusão.

5.3.1.1. Critérios de inclusão

- Sexo masculino;
- Idade entre 18 e 30 anos;
- Ausência de transtorno psiquiátrico atual;
- concordância em participar do estudo.

5.3.1.2. Critérios de exclusão

- Apresentar diagnóstico de Transtorno Mental Maior pelo DSM-IV (APA, 1994) através do uso da Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV - SCID-DSM-IV - (SPITZER et al, 1990);
- Ideação suicida atual ou história prévia de tentativa de suicídio;
- Uso atual de qualquer medicação psicotrópica ou droga ilícita;
- Ser portador de doença física;
- Valores do Teste do QI-WAIS (WECHSLER, 1981) em nível limítrofe, deficiente ou de superdotação.

5.3.2. Cálculo do tamanho da amostra

O cálculo do tamanho das amostras foi realizado com um alfa de 0,05, tendo em vista um poder estatístico de 0,8. Dados de um estudo prévio sobre os efeitos da RAFT sobre o desempenho cognitivo descrevem um “d” tamanho de efeito (effect size) de 1,8 para testes pareados. O desvio padrão da amostra de PARK foi de 0,35. De acordo com Minium e Clarke (MINIUM e CLARKE, 1982) o “n” requerido para um poder estatístico de 0,8 será de 8 indivíduos. No presente estudo um “n” maior (de 13

voluntários) foi utilizado com intuito de que efeitos mais sutis, como variações em escalas visuais análogas, pudessem ser detectados.

5.4. Grupo controle

O grupo controle e o grupo experimental foram formados pelos mesmos sujeitos sendo que cada sujeito foi controle de si mesmo. O grupo experimental da primeira fase do estudo tornou-se o grupo controle da segunda fase (experimento cruzado).

5.5. Randomização

Os voluntários foram alocados para os grupos experimental e controle por randomização. Esta ocorreu através de um sorteio onde cada voluntário recebeu um número e os seis primeiros números sorteados foram os sujeitos que tomaram o coquetel ativo. Os restantes tomaram coquetel placebo.

5.6. Variáveis

5.6.1. Independentes

- Ingestão dos coquetéis de aminoácidos (ativo e placebo);
- Variáveis demográficas (idade e escolaridade);
- História familiar de doença mental.

5.6.2. Dependentes

- Escores das escalas de humor e atenção;
- Dosagens plasmáticas de fenilalanina e tirosina;
- Efeitos colaterais.

5.7. Instrumentos

5.7.1. Escalas de humor

Foram utilizadas duas escalas de humor durante o experimento as escalas auto-aplicáveis de POMS e de Lader (Anexo 02).

5.7.1.1. Escala POMS

A escala POMS, Perfil de Estados de Humor - Forma Bipolar: POMS-BI, é um inventário afetivo auto-aplicado com 72 itens (LORR et al, 1982; McNAIR et al, 1988; ALBRECHT e EWING, 1989). Esta escala dá medidas de seis dimensões de estados bipolares de humor que são avaliados em uma escala de 4 pontos, onde 0=muito diferente disso e 3=muito parecido com isso e inclui as seguintes dimensões: tranqüilo-ansioso, amável-hostil, exaltado-deprimido, confiante-inseguro, com energia-cansado e lúcido-confuso.

Esta escala é particularmente útil para medir a influência de drogas e/ou tratamentos sobre o humor e é altamente sensível a alterações não clínicas nos estados de humor (LORR et al, 1982; McNAIR et al, 1988). A grande vantagem desta escala sobre outras mais tradicionalmente usadas (como a Escala Hamilton [HAMILTON, 1960] , por exemplo) é de que ela é bastante sensível a variações agudas no humor.

A tradução da Escala POMS foi realizada no Brasil por Shansis e colaboradores seguindo-se a metodologia sugerida por Vallerand (VALLERAND, 1989; SHANSIS et al, 1998)

5.7.1.2. Escala de Lader

A Escala de Lader consiste de 17 linhas de 100 mm, cada uma representando uma dimensão bipolar de um estado do humor (BOND e

LADER, 1974). O participante é instruído a colocar um risco perpendicular onde melhor descrever o seu estado do humor.

A tradução da escala de Lader também foi realizada por Shansis e colaboradores seguindo a metodologia proposta por Vallerand (VALLERAND, 1989; SHANSIS et al, 1998)

5.7.2. Testes de atenção e aprendizado

Os testes de atenção utilizados no presente estudo medem diferentes aspectos da atenção. O Teste de Dígitos de Hebb e o de Blocos de Corsi são tarefas relacionadas à concentração e vigilância. Enquanto que os testes de cancelamento (como o Teste de Cancelamento de Mesulan) estão mais ligados à distribuição espacial da atenção (MILNER, 1971; MESULAM, 1985).

Os testes de aprendizado de Rey e Aggie avaliam diversos aspectos da atenção e aprendizado. Principalmente o aprendizado ao longo de cinco tentativas; efeitos de interferência e evocação tardia em material previamente aprendido; e reconhecimento de palavras aprendidas ao longo de várias tentativas em comparação a palavras apresentadas somente uma vez (atenção).

5.7.2.1. Teste de cancelamento de Mesulan

O teste de Cancelamento utilizado possui duas formas, ambas com conteúdo verbal (MESULAM, 1985). Tanto a Forma A quanto a Forma B são apresentadas ao sujeito em uma folha de papel com diversas letras, a diferença entre elas é de que na primeira forma as letras estão organizadas em linhas retas e na segunda as mesmas estão distribuídas de forma randomizada no papel. O sujeito é informado sobre qual é a letra-alvo do teste (no caso original, letra A). Em seguida, o examinador solicita que o indivíduo circule todas as letras-alvo que encontrar o mais rápido que puder. Cada quadrante contém 15 ítems-alvo.

As versões do teste de Cancelamento de Mesulam de conteúdo verbal foram elaboradas com base na descrição do original (MESULAM, 1985), respeitando-se o número e a distribuição precisa das letras na folha. O escore para este teste é obtido levando-se em consideração o número de acertos.

5.7.2.2. Teste de dígitos de Hebb

O teste é administrado solicitando-se ao indivíduo que repita uma série de números que são lidos em voz alta pelo avaliador, com uma velocidade de um número por segundo (MILNER, 1971).

O teste consiste de seqüências de números, começando com três até um máximo de nove dígitos em cada seqüência. É muito semelhante ao subteste de dígitos da Escala Wechsler (WECHSLER, 1981) de Inteligência, exceto pelo fato de que no teste em questão é dada ao sujeito maior oportunidade de exercício, pois há mais do que duas seqüências com a mesma quantidade de números.

No presente estudo, o escore foi obtido com base no número total de seqüências corretas que os voluntários puderam reproduzir.

5.7.2.3. Teste de blocos de Corsi

Uma avaliação análoga de span de atenção não-verbal pode ser obtida com o teste de Blocos de Corsi descrito por Milner (MILNER, 1971). Nove blocos de madeira estão distribuídos em um tabuleiro de forma irregular. O examinador aponta um número crescente de blocos e, subseqüentemente, solicita ao sujeito que reproduza a seqüência tocando os blocos na mesma ordem. O número de blocos neste teste, como no anterior, variou de três a nove, dependendo do desempenho do indivíduo.

O escore no presente trabalho foi calculado da mesma forma com que se obteve os resultados para os Dígitos de Hebb; isto é, com base no número total de seqüências corretas que os voluntários puderam reproduzir, permitindo assim, a comparação de ambos resultados.

5.7.2.4. Teste de aprendizado verbal auditivo de Rey

Este teste foi proposto inicialmente por Rey (REY, 1941) em forma de quatro listas de palavras. O modelo atualmente utilizado é o modificado por Taylor (TAYLOR, 1959). O teste de aprendizado de Rey, em sua forma mais recente, avalia diversos aspectos da atenção e aprendizado: aprendizado ao

longo de cinco tentativas; efeitos de interferência e evocação tardia em material previamente aprendido; e reconhecimento de palavras aprendidas ao

longo de várias tentativas em comparação a palavras apresentadas somente uma vez.

A aplicação do teste é feita da seguinte forma: a lista principal é lida ao sujeito uma primeira vez, na qual o mesmo foi previamente instruído a prestar atenção e reproduzir (verbalmente) o maior número possível de palavras desta lista assim que o examinador terminar a leitura (evocação imediata). Esse procedimento se repete, permitindo assim que o indivíduo aprenda o maior número possível de palavras. Em seguida, é apresentada ao sujeito (oralmente) uma nova lista (interferência). As instruções são as mesmas, exceto que dessa vez o sujeito é advertido de que terá uma única chance para escutar as palavras e lembrar o maior número possível. Após o examinador ter tomado nota de todas as palavras reproduzidas pelo sujeito, ele solicita que o mesmo diga, sem ouvir novamente, todas as palavras que puder lembrar da primeira lista que teve mais de uma oportunidade para aprender. Depois disso, é apresentada uma nova tarefa ao sujeito sem nenhuma relação com o teste em questão. Decorrido o tempo necessário o sujeito é novamente perguntado sobre o que consegue lembrar das palavras da primeira lista (evocação tardia), sem que haja nova leitura da mesma. Como última etapa temos a leitura de uma lista de palavras que consistem de todas as palavras presentes na primeira lista (lista principal), na segunda lista (lista de interferência) e novas palavras, todas misturadas para que o sujeito faça o reconhecimento daquelas que ele lembre fazerem parte da primeira, da segunda ou de nenhuma das listas.

Alguns autores (CRAWFORD et al, 1989; MITRUSHINA e SATZ, 1991) referem que existe efeito da prática sobre o desempenho dos indivíduos quando este teste é aplicado repetidas vezes. Sendo assim, fica clara a necessidade da utilização de diferentes versões do mesmo quando ocorre aplicação do teste no mesmo indivíduo mais de uma vez em um curto espaço de tempo. Neste sentido, para o presente estudo, foram produzidas três diferentes formas do teste, compreendendo assim três listas principais, três listas de interferência, e três listas para o reconhecimento.

A tradução da referida lista de palavras foi feita levando-se em consideração os critérios originais de incluir um número adequado de palavras fonética e semanticamente similares na lista de interferência em relação às da lista principal (SHANSIS et al, 1998).

5.7.2.5. Teste de aprendizado de figuras de Aggie

Este teste de memória de percepção visual foi criado em 1996 (MAJDAN et al, 1996) e desenhado para ser um análogo não-verbal do Teste de Aprendizado Verbal Auditivo de Rey (REY, 1941; TAYLOR, 1959). Portanto, possui todos os itens que constam no teste de Rey; entretanto, ao invés de apresentar uma lista de palavras apresenta uma "lista" de desenhos abstratos. Ambos os testes são essencialmente idênticos e podem ser comparados em termos dos resultados obtidos.

A aplicação deste teste se dá da mesma forma que o teste de Rey. A única diferença é de que no lugar da leitura de palavras as figuras são mostradas aos sujeitos uma a uma.

5.7.3. Questionário para coleta de outros dados

Os seguintes dados foram levantados através do questionário constante no Protocolo de Pesquisa elaborado por Shansis e colaboradores (SHANSIS et al, 1998):

- Idade;
- Escolaridade;
- História Familiar e/ou Pessoal Prévia de Transtorno Mental;
- Efeitos colaterais dos coquetéis placebo e ativo.

5.8. Coquetel de aminoácidos

Os coquetéis de aminoácidos usados no presente trabalho foram preparados seguindo o protocolo de Young (YOUNG, 1985). Cada coquetel, na forma de um pó de cor branca, foi acondicionado em frascos que trazia escrito os códigos ativo (coquetel sem fenilalanina e tirosina) e placebo (coquetel com todos os aminoácidos).

O coquetel deficiente em fenilalanina e tirosina (ativo) consiste de 14 aminoácidos pesando 78,3g e inclui: L-alanina 5,5g; L-arginina 4,9g; L-cisteína 2,7g; glicina 3,2g; L-histidina 3,2g; L-isoleucina 8,0g; L-lisina

monohidroclorido 11,0g; L-metionina 3,0g; L-prolina 12,2g; L-serina 6,9g; L-treonina 6,5g; L-triptofano 2,3g e L-valina 8,9g.

O coquetel balanceado de aminoácidos (placebo) contém os mesmos aminoácidos acima citados mais 5,7g de L-fenilalanina e 6,9g de tirosina com um peso total de 90,9g.

Cada coquetel de aminoácidos foi preparado minutos antes de sua administração misturando-se o pó de aminoácidos com 135 ml de água e 45 ml de cobertura de chocolate para sorvete.

Devido ao paladar não-prazeroso de metionina, cisteína e arginina, estes aminoácidos são colocados em cápsulas e administrados separadamente.

5.9. Dosagens plasmáticas de fenilalanina e tirosina

5.9.1. Dosagem de fenilalanina

A dosagem de fenilalanina foi feita em duplicata conforme o método fluorimétrico de McCaman e Robins (McCAMAN e ROBINS, 1962), com algumas modificações.

Foram desproteinizados 200µl de plasma com 200µl de ácido tricloroacético (TCA) 0,6N. Uma alíquota de 25µl deste plasma foi misturada com 400 µl de mistura reagente contendo tampão succinato 0,3M pH 5,8, ninhidrina 30mM e L-leucil-L-alanina 5mM.

Os tubos contendo a amostra e a mistura foram incubados em banho-maria a 60°C por 2 horas. Quando retirados os tubos, foram resfriados em banho de água corrente por 5 minutos. Após, foi adicionado, aos tubos, 2,5ml de reagente cúprico (0,8g de carbonato de sódio anidro, 0,05g de tartarato de sódio e potássio e 0,03g de sulfato de cobre) e água destilada até 500ml. Os tubos ficaram em repouso por 10 minutos.

A leitura da intensidade de fluorimetria das amostras foi realizada em espectrofluorímetro Hitachi modelo F2000, usando os comprimentos de onda de 365nm (excitação) e 455nm (emissão). As concentrações plasmáticas foram calculadas a partir de uma curva padrão de fenilalanina.

5.9.2. Dosagem de tirosina

A dosagem foi realizada em duplicata, sendo utilizado o método fluorimétrico de Philips (PHILIPS, 1967) com algumas modificações.

Uma alíquota de 200 µl de plasma foi desproteïnizada com 200µl de TCA 0,6N. Uma amostra de 25µl deste plasma desproteïnizado foi adicionada a 500 µl uma mistura reagente contendo ácido nítrico 0,3N, nitrito de sódio 1% e 1-nitroso-2-naftol em etanol 0,1%.

Os tubos foram colocados em banho de água fervente por 10 minutos. A seguir foram adicionados aos tubos 3ml de água destilada. A leitura das amostras foi feita em espectrofluorímetro Hitachi F2000, usando os comprimentos de onda 436nm (excitação) e 535nm (emissão). As concentrações plasmáticas foram calculadas a partir de uma curva padrão de tirosina.

5.10. Estudo-piloto

Um estudo-piloto com dois voluntários, acadêmicos de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, foi realizado para uma maior familiarização com todas as etapas do trabalho. Foram realizadas entrevistas de avaliação iniciais com o mestrando e a psicóloga, membros da Equipe, no sentido de verificar os critérios de inclusão e exclusão. O mestrando realizou a entrevista estruturada do DSM-IV (SCID-DSM-IV), e a psicóloga aplicou o QI-WAIS. Estas entrevistas de triagem ocorreram uma semana antes do estudo-piloto. No dia do estudo-piloto foram preparadas duas dietas hipoprotéicas pela Equipe e foram entregues aos dois voluntários. Estes se submeteram à dieta em questão. No dia seguinte, às 8 horas da manhã, a equipe recebeu os dois voluntários e realizou todos os passos necessários para o andamento do experimento: coleta inicial de sangue, testes iniciais de humor, ambiente afetivamente neutro, nova coleta de sangue, novos testes de humor, testes de funções cognitivas. Ao final, após 5 horas de experimento deste estudo-piloto, os voluntários receberam reposição protéica e foram liberados.

5.11. Colheita de dados

Todos os dados coletados foram repassados para um protocolo criado para o presente trabalho (ANEXO 02). Cada voluntário recebeu uma numeração e durante todo o experimento sua identificação permanecia absolutamente confidencial. A colheita de dados seguiu a seguinte logística:

5.11.1. Triagem

A triagem se deu através de entrevistas realizadas por um psiquiatra com residência em Psiquiatria no Hospital de Clínicas de Porto Alegre e treinamento em instrumentos de avaliação psicopatológica e por uma estudante de psicologia supervisionada por uma Psicóloga Mestre em psicofarmacologia e com doutoramento na McGill University em instrumentos de avaliação neuropsicológica. Os voluntários foram agendados para as entrevistas a partir das palestras realizadas em salas de aula do Curso de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Os assistentes das palestras que demonstravam interesse em participar do experimento como voluntários eram agendados para as entrevistas de triagem. Estas se completaram após um período de duas semanas. O psiquiatra (mestrando deste trabalho) realizou entrevistas psiquiátricas em seu consultório localizado em Porto Alegre. A entrevista constava de dados de identificação do voluntário, dados de história familiar de algum Transtorno Mental e avaliação pormenorizada de Transtorno Mental atual ou passado através da Entrevista Estruturada do DSM-IV (SCID-DSM-IV). A psicóloga realizou entrevistas em outra sala do mesmo consultório posteriormente à entrevista psiquiátrica. A entrevista constava de uma avaliação do QI-WAISS para excluir voluntários com QI em níveis limítrofe, inferior e de superdotação pois poderiam ser fatores confundidores quando da análise de dados referentes a diversas funções cognitivas durante o experimento propriamente dito.

A duração total de cada triagem realizada pelos dois pesquisadores em questão durava cerca de uma hora. Ao final de cada triagem com cada voluntário, estes eram informados pelo mestrando de que não preenchiam nenhum critério de exclusão para participar do experimento e lhes era

perguntado se ainda possuíam interesse em participar do estudo. Em caso afirmativo, os voluntários recebiam uma cópia escrita do consentimento informado e lhes era solicitado a assinar o mesmo. Mais uma vez o mestrando perguntava ao entrevistado se este ainda possuía alguma dúvida sobre o experimento para ser dirimida e enfatizava, como frisou a Comissão de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, que o voluntário possuía total liberdade de sair do experimento a qualquer momento que assim o desejasse.

Era então agendado o dia do experimento, bem como combinado o dia e local para recebimento da dieta hipoprotéica que deveria ser ingerida nas 24 horas anteriores ao experimento.

5.11.2. Dieta hipoprotéica

A dieta que os voluntários consumiram no dia anterior ao experimento foi pré-cozida e forneceu 22,6g/24h de proteínas e 2212 kcal/24h (ANEXO 03), e era idêntica a usada em estudos prévios com restrição aguda de triptofano (BENKELFAT et al, 1994; ELLENBOGEN et al, 1996; SHANSIS et al, 1998).

Dois dias antes do experimento propriamente dito cada voluntário recebia à noite a dieta hipoprotéica das mãos de um dos membros da Equipe. A mesma era preparada neste dia pela Equipe de Pesquisa na residência de um dos membros e acondicionada em várias sacos plásticos onde cada um se destinava a uma das refeições do dia seguinte.

Era pedido que o voluntário iniciasse a dieta na manhã seguinte (sexta ou sábado, dependendo do dia do experimento de cada voluntário) e que a colocasse no refrigerador de sua residência. Os voluntários permaneciam, portanto, nas 24 horas anteriores ao dia do experimento alimentando-se única e exclusivamente da dieta em questão. Na semana seguinte o mesmo esquema acima descrito se repetiu com cada um dos voluntários.

5.11.3. Dia do experimento propriamente dito

Na manhã do experimento (sábado ou domingo) cada dupla de voluntários era instruída a estar no local do experimento em cada um dos três horários designados: 8 horas, 9 horas ou 10 horas. O local a que cada voluntário deveria se dirigir era o prédio do Departamento de Bioquímica da

Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Então, se dirigia ao Anfiteatro do referido prédio. Em seguida respondia às escalas POMS e de Lader para

avaliação de seu estado de humor basal. Após, era levado a uma sala contígua ao anfiteatro para coleta de sangue para medida dos níveis séricos basais de fenilalanina e tirosina. Cada voluntário forneceu uma amostra de 10 ml em cada ocasião de coleta sangüínea. As punções venosas foram realizadas pelo bioquímico responsável pelas dosagens de fenilalanina e tirosina. Em seguida, era levado à cozinha do prédio onde era preparado o coquetel de aminoácidos pelo pesquisador responsável pela randomização do experimento. Este pesquisador, e apenas ele, permanecia na cozinha durante todo o tempo em que o voluntário ingeria o coquetel e as cápsulas. Em cada coquetel foi adicionado uma quantidade de cobertura de chocolate para sorvete, como permitido pelos autores do coquetel em questão, uma vez que o mesmo não possui gosto agradável. Após ingerir o coquetel, o voluntário retornava então ao Anfiteatro (ambiente afetivamente neutro) onde permanecia nas 5 horas seguintes. Durante este período o voluntário permanecia junto aos demais. A sua disposição estavam várias revistas contendo assuntos de turismo e paisagens de países (cuidou-se em evitar revistas nacionais contendo assuntos possivelmente indutores de alguma preocupação) e também algumas fitas de vídeo. Escolheu-se fitas com conteúdo leve (por exemplo documentários de vida animal).

Passadas as 5 horas o voluntário era convidado primeiramente a retornar à sala de coleta onde nova coleta de sangue era realizada para medir a dosagem de fenilalanina e tirosina 5 horas após a tomada do coquetel. Após, era levado para uma sala dentro do Centro de Memória no prédio do Departamento de Bioquímica. Era solicitado, então, que preenchesse as escalas de humor POMS e de Lader. Em seguida era levado a uma outra sala do Centro de Memória onde era submetido aos testes neuropsicológicos (Aggie, Rey, Mesulan, Corsi e Hebb). Terminado os testes cognitivos o voluntário retornava à cozinha sem encontrar os outros voluntários presentes, levado pelo mestrando, que lhe oferecia algo para comer ou beber. Enquanto isso, inventariava com o voluntário algum provável efeito colateral e anotava na pasta do mesmo. A duração total de toda a testagem após a última coleta de sangue foi de cerca de uma hora para cada voluntário. Era enfatizado que qualquer sensação ou efeito que sentisse nas horas subseqüentes deveriam ser comunicadas por telefone ao mestrando que estaria à sua inteira disposição.

5.12. Questões éticas

A RAFT é uma técnica de curta duração (T 1/2 curto), não-tóxica e que faz uso de processos metabólicos normais para alterar experimentalmente funções cerebrais. Os aminoácidos são misturados na mesma proporção em que eles existem no leite humano e são, portanto, apropriados para uso em seres humanos (YOUNG, 1986). Contudo, é possível que alguns participantes experimentem alguma consequência negativa de curta duração pela ingestão de aminoácidos. Estas incluem: (1) sensação de náusea ou plenitude gástrica que, em geral, desaparece em 1 a 3 horas; (2) aumento ou diminuição dos níveis de energia; (3) sonolência ou cansaço, ou estado de alerta aumentado; e (4) uma possível alteração no humor.

Estes efeitos são de curta duração e são revertidos por completo após a dieta balanceada e suplementação protéica que são administrada ao final de cada dia de estudo aos participantes.

Nos últimos 12 anos mais de 50 estudos têm sido publicados empregando a RAT em humanos utilizando-se o mesmo coquetel de aminoácidos que utilizamos em nosso estudo para a RAFT. Apesar de mais de 1000 participantes terem sido estudados, não há nenhum relato de consequências sérias ou duradouras.

Contudo, era teoricamente possível que o participante pudesse experimentar alguns dos sintomas acima citados por uma duração maior do que o dia de estudo. Se isto ocorre-se o voluntário permaneceria sob observação médica do pesquisador responsável Eugênio Grevet (médico).

No dia posterior ao experimento receberia um telefonema de seguimento para se confirmar ou não se o(s) sintoma(s) ainda estivesse (m) presente (s). Se algum tratamento posterior fosse necessário este seria providenciado pelos pesquisadores no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

O presente estudo foi avaliado e aprovado pela Comissão de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre obtendo parecer favorável.

Os participantes foram informados sobre o estudo pelo pesquisador responsável Eugênio Grevet antes da entrevista semi-estruturada. Foram informados que deveriam seguir uma dieta hipoprotéica nos dois dias prévios à realização de cada um dos dois dias de experimento a que seriam

submetidos. Foram ainda informados de que deveriam se submeter a uma avaliação no excluir patologia psiquiátrica e a uma avaliação psicológica no sentido de mensurar o QI. todas as informações sobre etapas do experimentos e os possíveis efeitos colaterais foram colocados em apostilas que o voluntário poderia ler com tranquilidade na sua residência sem interferência dos pesquisadores.

Todos os participantes receberam um consentimento informado (ANEXO 01) aprovado pela Comissão de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre que era assinado pelo voluntário e pelo pesquisador.

Os voluntários poderiam deixar de participar do experimento em qualquer etapa do mesmo se assim o desejassem.

5.13. Análise dos dados

A análise dos dados foi realizada utilizando-se o programa “ Statistical Package for Social Sciences” (SPSS).

5.13.1. Análise descritiva dos dados

A análise descritiva dos dados foi realizada utilizando-se a estatística das frequências simples de cada variável, calculando-se a média e os desvios-padrão.

5.13.2. Análise comparativa dos dados

Devido às características dos dados e do tamanho da amostra decidiu-se por uma análise não-paramétrica.

5.13.2.1. Dados bioquímicos

Como os valores da dosagem de fanilalanina e tirosina plasmática não apresentaram uma distribuição normal utilizou-se estatística não paramétrica, através do teste de Wilcoxon para amostras pareadas com um nível de significância de 5%.

5.13.2.2. Escala POMS

Como os escores da Escala POMS não apresentaram distribuição normal utilizou-se estatística não paramétrica, através do teste de Wilcoxon para amostras pareadas com um nível de significância de 5%.

5.13.2.3. Escala de Lader

Como os escores da Escala Lader de Humor não possuem distribuição normal utilizou-se estatística não-paramétrica, através do teste de Wilcoxon para amostras pareadas com um nível de significância de 5%.

5.13.2.4. Testes Cognitivos

Como os escores dos Testes Cognitivos (de Aggie, de Rey, de Mesulan, de Corsi e de Hebb) não apresentaram uma distribuição normal utilizou-se estatística não-paramétrica, através do teste de Wilcoxon para amostras pareadas com um nível de significância de 5%.

5.13.2.5. História Familiar

Quando comparou-se os dados entre aqueles voluntários com história familiar de doença afetiva nos parentes de primeiro grau com os que não a possuíam, utilizou-se estatística não-paramétrica. A mesma foi realizada pelo teste de Mann-Whitney com um nível de significância de 5%.

6. RESULTADOS

6.1. Tamanho e perdas amostrais

Participaram do estudo 13 voluntários, ocorrendo 3 perdas (16,66%). As razões destas perdas foram:

1. Um voluntário comeu um chiclete dietético antes da primeira sessão por descuido e referiu o fato quando questionado antes da sessão de RAFT.
2. Um segundo voluntário apresentou intensas náuseas e vômitos na segunda sessão de RAFT.
3. Um terceiro voluntário fez uso duas vezes de coquetel do tipo placebo.

Desta forma, a amostra ficou constituída de 10 voluntários masculinos que finalizaram o experimento.

6.2. Características demográficas

6.2.1. Idade

A idade média dos voluntários foi de 21,16 anos. Tendo o voluntário mais jovem 19 anos e o voluntário mais velho 25 anos.

6.2.2. Escolaridade

Os 13 voluntários (100%) eram estudantes de graduação da faculdade de medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

6.3. Outros dados

6.3.1 QI-WAIS

A pontuação média na escala de QI-WAIS, usada na triagem, foi de 115,90 pontos. A menor pontuação foi de 105 e a maior foi de 140.

6.3.2. História familiar de transtorno mental

Dos 10 voluntários, 6 (60%) apresentavam história familiar de algum Transtorno Mental nas suas famílias (tabela 1). Destes, 5 apresentavam história de doença mental em parentes de primeiro grau (pais e irmãos).

Os Transtornos referidos foram: Depressão Maior (em familiares de 4 voluntários), Transtorno do Humor Bipolar (em familiares de 2 voluntários) Alcoolismo (em familiares de 2 voluntários), dependência química (na família de 1 voluntário).

Tabela 1: História Familiar de Transtorno Mental entre os Voluntários*.

Transtorno Mental	Alcoolismo	Dependência química	Depressão Maior	Transtorno Humor Bipolar	suicídio
Grau de Parentesco	- pai (1) - tio (2)	- primo (1)	- pai (3) - tio (1) - avó (1) - irmã (1)	- mãe (1) - tio (1)	- tio (1)

* A soma de familiares excede o número de voluntários com história familiar pois muitos possuem vários familiares com diversos Transtornos Mentais.

6.3.3. História pessoal prévia de transtorno mental

Nenhum dos 10 voluntários (100%) que participaram do experimento apresentava história pessoal prévia de Transtorno Mental.

6.4. Efeitos colaterais

Nenhum dos participantes que finalizou o experimento apresentou sintomas colaterais de intensidade suficientemente grave para suspender ou passar por um sofrimento físico desmesurado. A utilização dos coquetéis de aminoácidos produziram os seguintes efeitos colaterais nos voluntários: náuseas, plenitude gástrica, eructações, gosto metálico, vômitos e tremores (conforme incidência apresentada na tabela 2 para cada tipo de coquetel).

Tabela 2: Efeitos Colaterais no grupo, em cada sessão e em cada tipo de coquetel*.

Efeito Colateral	N**(%)	coquetel P (N)	coquetel A (N)
Náuseas	11 (91,6%)	6	5
plenitude gástrica	10 (83,3%)	4	6
eructação	6 (50%)	2	4
gosto metálico	2 (16,6%)	2	0
vômitos	1 (8,3%)	0	1
tremores	1 (8,3%)	1	0

* A soma de N nesta tabela supera o número de 12 voluntários pois a maioria experienciou mais de um efeito colateral;

** Foi considerado o número absoluto de voluntários que participaram do experimento.

abreviações **P** = Placebo; **A** = Ativo

6.5. Dosagem de fenilalanina e tirosina plasmáticas

6.5.1. Dosagem de fenilalanina

6.5.1.1. No grupo controle

Os valores das concentrações de fenilalanina dos voluntários no estado basal (antes de ingerirem o coquetel placebo) e após cinco horas da ingestão do coquetel placebo estão indicadas na tabela 3 onde são apresentados os dados de cada voluntário, a média final do grupo no estado basal e pós-placebo e o desvio padrão. Estes dados também estão indicados na figura 7 em azul e verde.

Tabela 3: Valores de fenilalanina plasmática basal e 5 horas após ingestão do coquetel placebo.

Voluntário	fenilalanina plasmática basal (mg/%)	fenilalanina plasmática após placebo (mg/%)
1	1,37	2,10
2	1,67	1,85
3	1,16	3,15
4	1,93	2,71
5	0,94	1,49
6	1,33	1,07
7	1,61	1,33
8	1,36	1,92
9	2,21	3,09
10	1,02	1,64
Média do grupo	1,46	2,04*
desvio padrão	0,40	0,73

* O teste de Wilcoxon revela uma diferença estatisticamente significativa ($p=0,019$) no aumento dos valores do fenilalanina plasmática após a ingestão de coquetel placebo quando comparado a seus valores basais.

6.5.1.2. No grupo teste

Os valores das concentrações de fenilalanina dos voluntários no estado basal (antes de ingerirem o coquetel ativo) e após cinco horas da ingestão do coquetel ativo estão indicados na tabela 4 onde são apresentados os dados de cada voluntário, a média final do grupo no estado basal e após coquetel ativo e o desvio padrão. Estes dados também estão representados na figura 7 em preto e vermelho.

Tabela 4: Valores de fenilalanina plasmática basal e 5 horas após ingestão do coquetel ativo.

Voluntário	fenilalanina plasmática basal (mg/%)	fenilalanina plasmática após coquetel ativo(mg/%)
1	2,18	1,71
2	1,42	0,94
3	1,10	0,94
4	1,91	1,09
5	0,93	1,33
6	1,44	0,89
7	0,86	1,57
8	1,85	1,12
9	1,29	1,16
10	1,62	2,28
Média do grupo	1,46	1,30
desvio padrão	0,43	0,44

O teste de Wilcoxon não revela uma diferença estatisticamente significativa ($p=0,368$) na diminuição dos valores do fenilalanina plasmática após a ingestão de coquetel ativo quando comparados a seus valores basais.

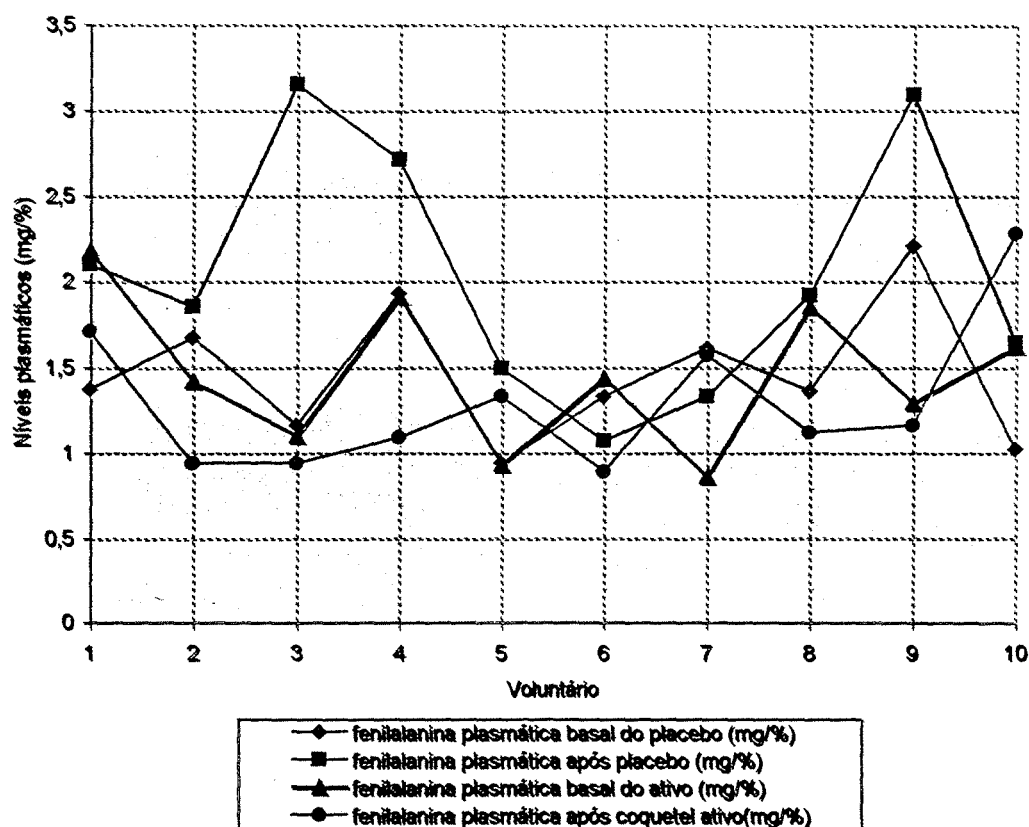


Figura 7: Dosagem plasmáticas de fenilalanina no estado basal e após 5 horas da ingestão do coquetel ativo e placebo.

6.5.2. Dosagem de tirosina

6.5.2.1. No grupo controle

Os valores das concentrações de tirosina dos voluntários no estado basal (antes de ingerirem o coquetel placebo) e após cinco horas da ingestão do coquetel placebo estão indicados na tabela 5 onde são apresentados os dados de cada voluntário, a média final do grupo no estado basal e pós placebo e o desvio padrão. Estes dados também estão representados na figura 8 em azul e verde.

Tabela 5: Valores de tirosina plasmática basal e 5 horas após ingestão de coquetel placebo.

Voluntário	tirosina plasmática basal (mg/%)	tirosina plasmática após coquetel placebo (mg/%)
1	1,47	1,99
2	1,48	1,59
3	1,25	3,07
4	1,43	3,46
5	1,23	2,87
6	1,42	1,69
7	1,31	2,15
8	1,20	2,19
9	1,29	2,11
10	1,33	1,92
Média do grupo	1,34	2,30 *
desvio padrão	0,10	0,62

* O teste de Wilcoxon revela uma diferença estatisticamente significativa ($p=0,02$) no aumento dos valores da tirosina plasmática após a ingestão de coquetel placebo quando comparados a seus valores basais.

6.5.2.2. No grupo teste

Os valores das concentrações de tirosina dos voluntários no estado basal (antes de ingerirem o coquetel ativo) e após cinco horas da ingestão do coquetel ativo estão indicadas na tabela 6 onde são apresentados os dados de cada voluntário, a média final do grupo no estado basal e após coquetel ativo e o desvio padrão. Estes dados também estão indicados na figura 8 em preto e vermelho.

Tabela 6: Valores de tirosina plasmática basal e 5 horas após ingestão de coquetel ativo.

Voluntário	tirosina plasmática basal (mg/%)	tirosina plasmática após coquetel ativo (mg/%)
1	1,84	0,53
2	1,81	0,49
3	1,46	0,66
4	1,81	0,63
5	1,05	0,58
6	1,32	0,38
7	1,11	0,50
8	1,03	0,47
9	1,14	0,37
10	1,05	0,90
Média do grupo	1,26	0,55 *
desvio padrão	0,34	0,15

* O teste de Wilcoxon revela uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,02$) na diminuição dos valores de tirosina plasmática após a ingestão do coquetel ativo quando comparados a seus valores basais.

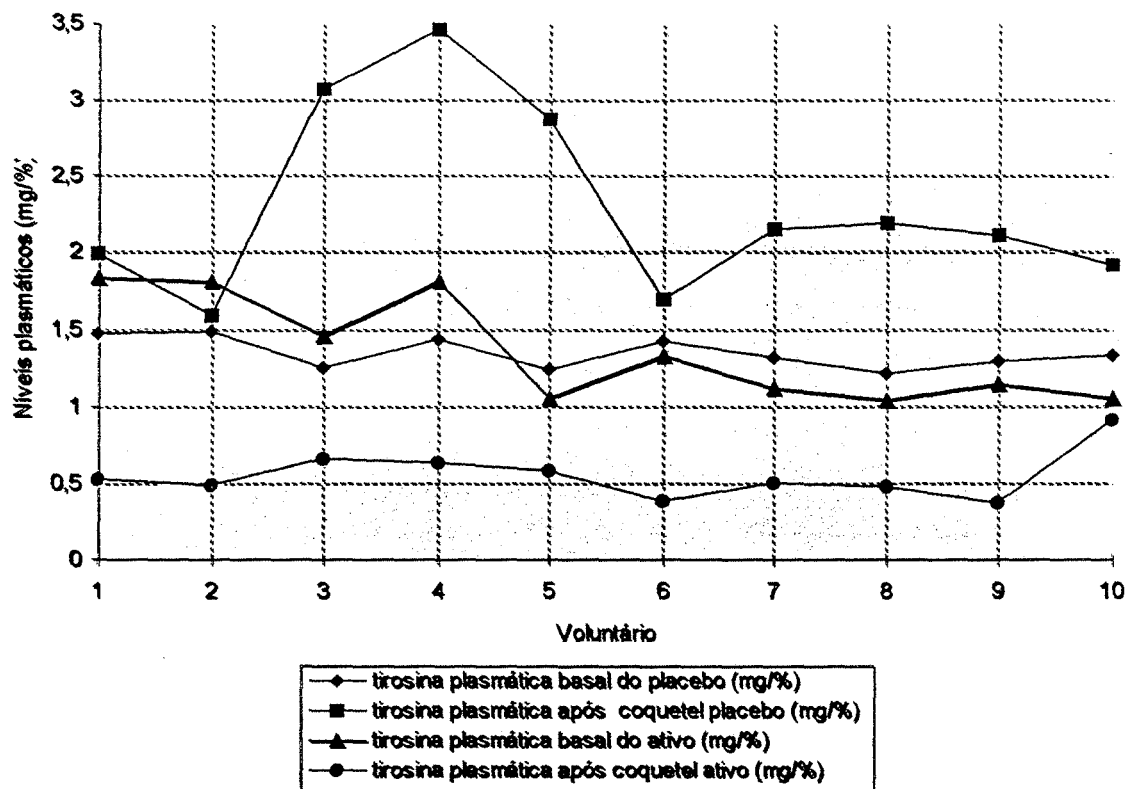


Figura 8: Dosagem plasmáticas de tirosina no estado basal e após 5 horas da ingestão do coquetel ativo e placebo.

6.6. Efeitos da RAFT sobre o humor

6.6.1. Escala POMS

6.6.1.1. No grupo controle

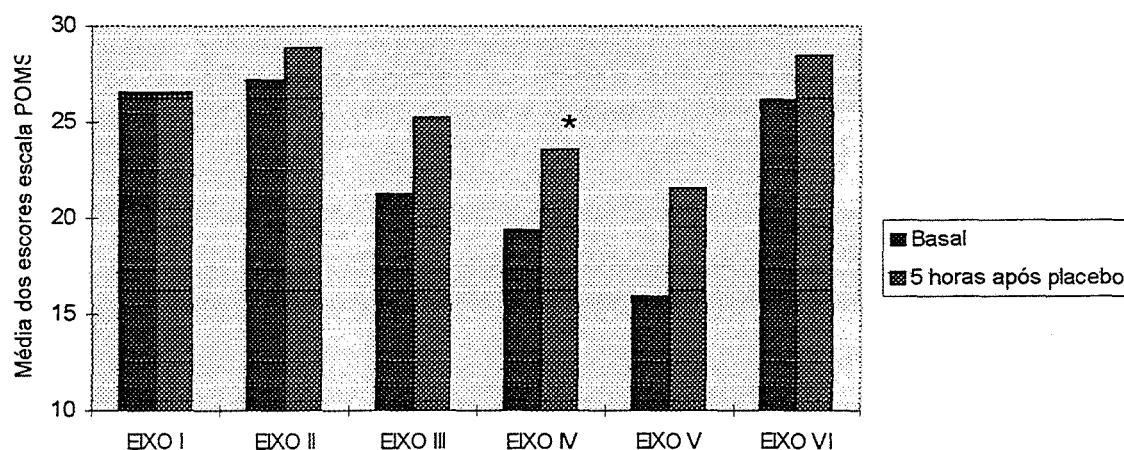
Os escores dos escores da escala POMS, nos seus seis diferentes eixos, no estado basal (antes da ingestão do coquetel placebo) e cinco horas após da ingestão do coquetel placebo, estão representados na tabela 7 as médias dos escores para o grupo de voluntários e o desvio padrão. Estes dados também estão representados na figura 9.

Tabela 7: Escala POMS antes e após 5 horas da ingestão de coquetel placebo.

Item	Basal	5 horas após P	<i>p</i>
POMS EIXO I	26,60 (6,13)	26,60 (7,13)	0,878
POMS EIXO II	27,20 (6,71)	28,90 (3,84)	0,526
POMS EIXO III	21,30 (8,05)	25,20 (4,73)	0,213
POMS EIXO IV	19,40 (6,70)	23,50 (3,17)	0,050*
POMS EIXO V	15,90 (8,41)	21,60 (4,59)	0,066
POMS EIXO VI	26,10 (6,43)	28,40 (3,02)	0,212

* Estatisticamente significativo ($p < \text{ou} = 0,05$)

O teste de Wilcoxon mostra diferença estatisticamente significativa no eixo IV da escala de POMS, com a média dos escores basais sendo inferiores ao dos 5 horas após a ingestão de coquetel B.



* Estatisticamente significativo ($p \leq 0,05$)

Figura 9: Escores da escala POMS no estado basal e após 5 horas da ingestão do coquetel placebo.

6.6.1.2. No grupo teste

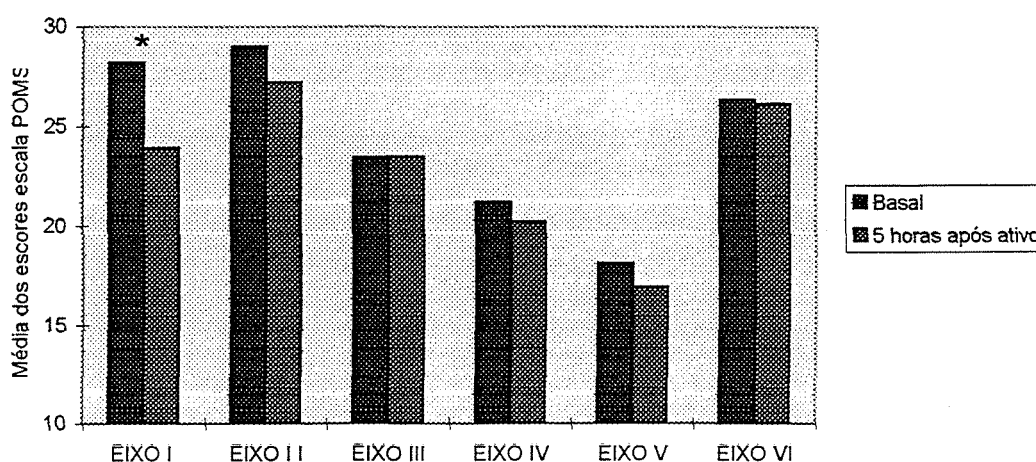
Os escores da escala POMS nos seus seis diferentes eixos dos voluntários no estado basal (antes da ingestão do coquetel ativo) e cinco horas após da ingestão do coquetel ativo estão representados na tabela 8 com as médias dos escores para o grupo de voluntários e o desvio-padrão. Estes dados também estão representados na figura 10.

Tabela 8: Escores da Escala POMS antes e 5 horas após ingestão de coquetel ativo.

Item	Basal	5 horas após A	<i>p</i>
POMS EIXO I	28,20 (5,90)	23,90 (7,27)	0,024*
POMS EIXO II	29,00 (5,90)	27,20 (6,61)	0,058
POMS EIXO III	23,40 (7,21)	23,50 (6,48)	0,759
POMS EIXO IV	21,20 (6,37)	20,20 (6,21)	0,552
POMS EIXO V	18,10 (8,15)	16,90 (8,60)	0,483
POMS EIXO VI	26,30 (5,49)	26,10 (5,08)	0,953

*Estatisticamente significativo ($p < \text{ou} = 0,05$)

* O teste de Wilcoxon mostra diferença estatisticamente significativa no eixo I da escala de POMS (dimensão tranqüilo-ansioso) 5 horas após a ingestão do coquetel ativo.



* Estatisticamente significativo ($p \leq 0,05$)

Figura 10: Escores da escala POMS no estado basal e após 5 horas da ingestão do coquetel ativo.

6.6.2. Escala de Lader

6.6.2.1. No grupo controle

Os valores dos escores da escala de Lader nos seus três diferentes eixos dos voluntários no estado basal (antes da ingestão do coquetel placebo) e cinco horas após da ingestão do coquetel placebo estão representados na tabela 9 com as médias dos escores para o grupo de voluntários e o desvio padrão.

Tabela 9: Escala de Humor de Lader antes e após ingestão do coquetel placebo.

item	basal	5 horas após P	<i>p</i>
EIXO I	4,58 (1,49)	3,32 (1,31)	0,059
EIXO II	3,18 (1,26)	2,79 (1,29)	0,575
EIXO III	3,50 (1,85)	3,93 (1,58)	0,646

O teste de Wilcoxon não mostra diferença estatisticamente significativa na escala de Lader entre os escores basais e 5 horas após a ingestão do coquetel placebo.

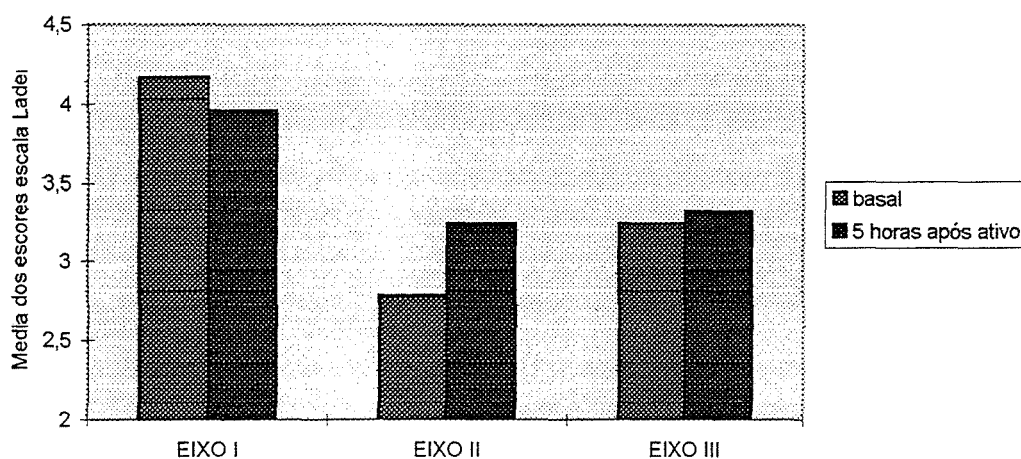


Figura 11: Escores da escala de Lader no estado basal e após 5 horas da ingestão do coquetel placebo.

6.6.2.2. No grupo teste

Os escores da escala de Lader nos seus três diferentes eixos no estado basal (antes da ingestão do coquetel ativo) e cinco horas após da ingestão do coquetel ativo estão representados na tabela 10 com as médias dos escores para o grupo de voluntários e o desvio-padrão. Estes valores também estão representados na figura 12.

Tabela 10: Escala de Humor de Lader antes e após ingestão de coquetel ativo.

item	basal	5 horas após A	<i>p</i>
EIXO I	4,17 (1,71)	3,96 (1,49)	0,575
EIXO II	2,78 (1,43)	3,24 (1,49)	0,386
EIXO III	3,24 (1,72)	3,32 (1,45)	0,878

O teste de Wilcoxon não demonstrou diferença estatisticamente significativa para nenhuma dimensão da escala de Lader quando comparados os escores basais e após 5 horas da ingestão do coquetel ativo.

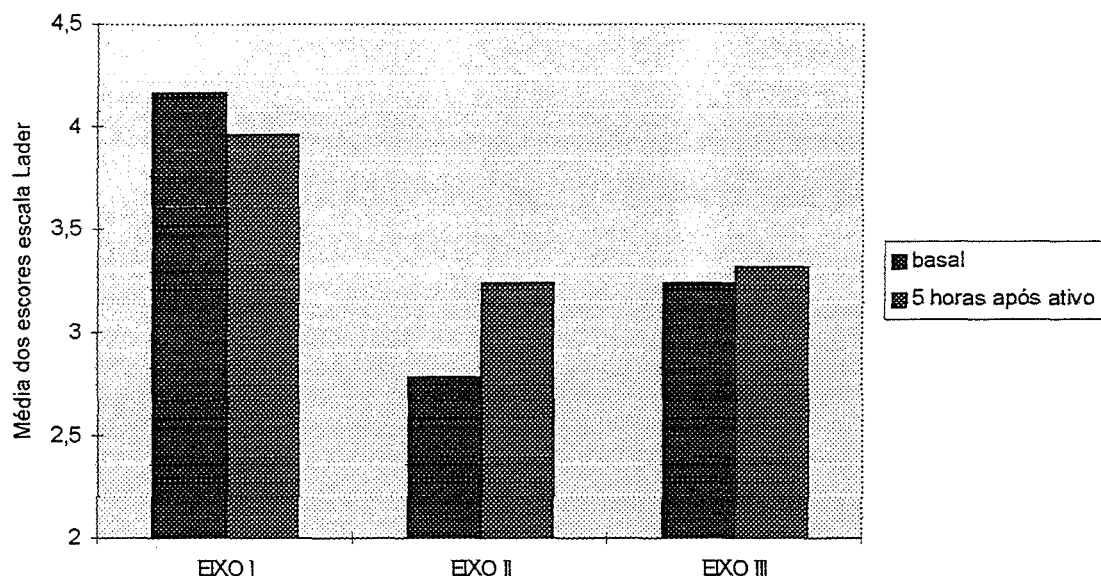


Figura 12: Escores da escala de Lader no estado basal e após 5 horas da ingestão do coquetel ativo.

6.7. Efeitos da RAFT sobre a atenção

6.7.1. Teste de Mesulan

Tabela 11: Média e desvio padrão para os sub-ítems do teste de Mesulan após coquetéis placebo e ativo.

Item	Coquetel P	Coquetel A	<i>P</i>
1	76,20 (9,84)	73,00 (7,67)	0,389
2	59,30 (1,25)	59,10 (1,28)	0,530
3	85,40 (10,37)	88,40 (13,15)	0,742
4	58,80 (1,03)	59,30 (1,05)	0,254

O teste de Wilcoxon não revela uma diferença estatisticamente significativa no Teste de Mesulan quando comparado o desempenho dos voluntários 5 horas após a ingestão de coquetel P (placebo) e A (ativo).

6.7.2. Blocos de Corsi

Tabela 12: Média e desvio padrão para os blocos de Corsi após coquetéis placebo e ativo.

Coquetel P	Coquetel A	<i>p</i>
8,60 (1,64)	8,80 (2,61)	0,909

O teste de Wilcoxon não revela uma diferença estatisticamente significativa nos Blocos de Corsi quando comparado o desempenho dos voluntários 5 horas após a ingestão de coquetel P (placebo) e A (ativo).

6.7.3. Teste de Hebb

Tabela 13: Média e desvio padrão para o teste de Hebb após coquetéis placebo e ativo.

Coquetel P	Coquetel A	<i>p</i>
14,90 (4,25)	13,90 (5,87)	0,507

O teste de Wilcoxon não revela uma diferença estatisticamente significativa no Teste de Hebb quando comparado o desempenho dos voluntários 5 horas após a ingestão de coquetel P (placebo) e A (ativo).

6.7.4. Teste de Rey

A seguir (tabela 14) são apresentados os escores médios e seus desvios-padrão para os onze sub-ítems do teste de aprendizado de Rey. Os voluntários foram testados cinco horas após a ingestão do coquetel placebo e comparados com os escores dos mesmos voluntários cinco horas após da ingestão do coquetel ativo. Estes escores estão também representados na figura 13.

Tabela 14: Média e desvio padrão para os sub-ítems do teste de Rey após coquetéis placebo e ativo.

Item	Coquetel P	Coquetel A	<i>p</i>
1	8,10 (2,07)	8,60 (2,54)	0,338
2	11,30 (1,76)	11,90 (2,02)	0,371
3	12,50 (1,58)	13,00 (1,49)	0,305
4	13,30 (1,41)	13,10 (1,52)	0,858
5	13,80 (1,39)	13,40 (1,17)	0,341
interferência	8,20 (2,09)	8,50 (2,41)	0,619
imediate	12,10 (1,37)	12,30 (2,11)	0,719
tardio	11,90 (1,85)	11,90 (2,42)	1,000
reconhecimento A	14,30 (1,05)	14,10 (2,02)	0,878
reconhecimento B	11,80 (1,61)	10,10 (2,02)	0,026*
Falso Positivo	3,40 (3,27)	2,40 (3,20)	0,372

*Estatisticamente significativo ($p < \text{ou} = 0,05$)

O teste de Wilcoxon revela uma diferença estatisticamente significativa no item de reconhecimento B do Teste de Rey quando comparado o desempenho dos voluntários após a ingestão de coquetel P (placebo) e A (ativo).

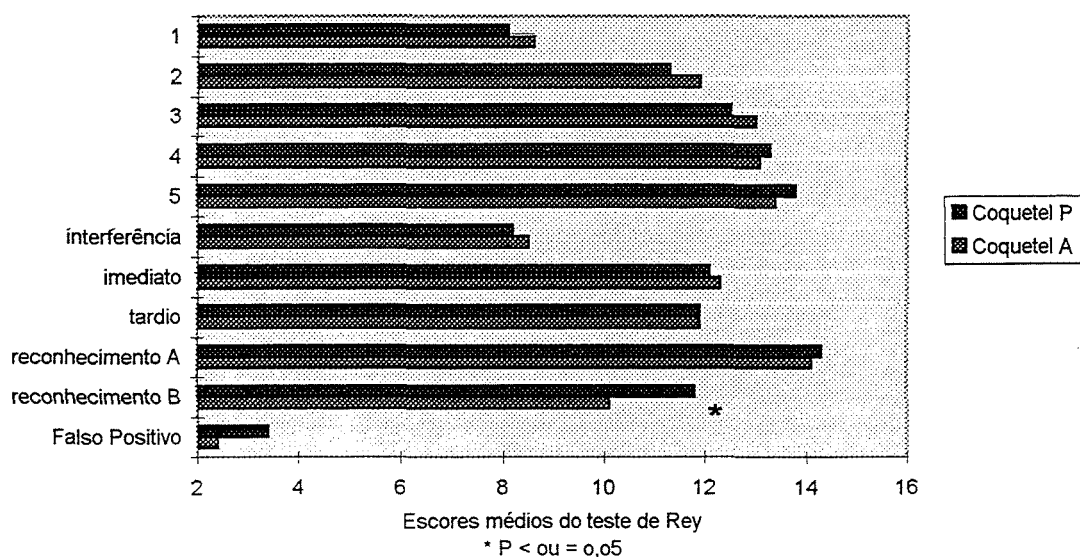


Figura 13: Escores dos sub-ítems do teste de Rey 5 horas da ingestão do coquetel placebo e ativo.

6.7.5. Teste de Aggie

A seguir (tabela 15) são apresentados os escores médios e seus desvios-padrão para os onze sub-ítems do teste de atenção de Aggie. Os voluntários foram testados cinco horas após a ingestão do coquetel placebo e comparados com os escores dos mesmos voluntários cinco horas após a ingestão do coquetel ativo.

Tabela 15: Média e desvio padrão para os sub-ítems do teste de Aggie após coquetéis placebo e ativo.

Item	Coquetel P	Coquetel A	<i>p</i>
1	5,90 (1,89)	5,90 (2,02)	0,954
2	9,60 (1,77)	8,50 (2,36)	0,241
3	11,60 (1,42)	11,10 (1,66)	0,295
4	12,70 (1,70)	12,00 (2,30)	0,259
5	13,50 (1,17)	13,30 (1,63)	0,853
interferência	7,30 (2,66)	6,80 (2,65)	0,751
imediate	12,10 (2,80)	12,80 (1,93)	0,228
tardio	13,30 (1,49)	13,20 (1,68)	1,000
reconhecimentoA	14,20 (2,52)	14,20 (1,54)	0,754
reconhecimentoB	13,10 (3,10)	13,40 (2,41)	0,718
Falso Positivo	3,50 (4,35)	3,10 (3,10)	0,993

O teste de Wilcoxon não revela uma diferença estatisticamente significativa no Teste de Aggie quando comparado o desempenho dos voluntários 5 horas após a ingestão de coquetel P (placebo) e A (ativo).

6.8. História familiar

Todos os resultados aqui apresentados foram correlacionados com a história familiar dos voluntários. Dividiu-se o grupo de 10 voluntários em duas amostras: uma com história familiar positiva e outra sem história familiar positiva para Transtornos Mentais em familiares de primeiro grau (ver 6.3.3).

A análise de variância de Mann-Whitney foi utilizada para os testes de humor e cognitivos e não revelou diferença estatisticamente significativa quando comparados os voluntários com história familiar àqueles sem história familiar. Observou-se apenas diferença significativa ($P=0,016$) nas concentrações de fenilalanina basal. Os voluntários com história familiar apresentaram concentrações maiores de fenilalanina.

Tabela 16: Comparação dos resultados ente voluntários com e sem história familiar de transtornos do humor.

<i>TESTE</i>	C/ HISTÓRIA FAMILIAR	S/ HISTÓRIA FAMILIAR	MANN-WHITNEY	<i>P</i>
FENILALANINA BASAL P	1,47 (0,35)	1,45 (0,49)	10,000	0,690
FENILALANINA PÓS-P	2,04 (0,41)	2,03 (1,01)	10,000	0,690
FENILALANINA BASAL A	1,80 (0,29)	1,12 (0,24)	1,000	0,016*
FENILALANINA PÓS-A	1,43 (0,56)	1,18 (0,28)	9,500	0,548
TIROSINA BASAL P	1,38 (0,12)	1,30 (0,07)	6,000	0,222
TIROSINA PÓS-P	2,23 (0,72)	2,38 (0,57)	10,000	0,690
TIROSINA BASAL A	1,31 (0,48)	1,22 (0,17)	10,500	0,690
TIROSINA PÓS-A	0,60 (0,18)	0,50 (0,13)	9,000	0,548
LADER EIXO I P	4,10 (0,96)	3,65 (1,27)	8,000	0,421
LADER EIXO I A	4,43 (0,94)	3,86 (1,88)	8,000	0,421
LADER EIXO II P	3,58 (0,68)	2,41 (1,03)	5,000	0,151
LADER EIXO II A	3,43 (1,45)	2,56 (1,10)	9,000	0,548
LADER EIXO III P	3,97 (1,38)	3,57 (1,50)	10,000	0,690
LADER EIXO III A	3,61 (1,09)	2,66 (1,37)	7,000	0,310
POMS EIXO I P	21,60 (12,80)	25,40 (7,29)	11,000	0,841
POMS EIXO I A	25,80 (4,48)	26,30 (8,07)	9,000	0,548
POMS EIXO II P	28,10 (4,16)	28,00 (5,86)	12,500	1,000
POMS EIXO II A	26,40 (6,82)	29,80 (5,55)	8,000	0,421
POMS EIXO III P	22,70 (6,51)	23,80 (4,19)	11,500	0,841
POMS EIXO III A	22,20 (4,62)	24,70 (6,22)	6,500	0,222
POMS EIXO IV P	22,00 (5,59)	20,90 (2,72)	12,500	1,000
POMS EIXO IV A	20,40 (6,08)	21,00 (6,30)	12,000	1,000
POMS EIXO V P	18,40 (4,83)	19,10 (6,27)	11,000	0,841
POMS EIXO V A	16,50 (8,68)	18,50 (6,54)	12,500	1,000
POMS EIXO VI P	28,30 (2,80)	26,20 (5,70)	11,000	0,841
POMS EIXO VI A	25,60 (1,95)	26,80 (6,72)	5,000	0,151
CORSI P	8,20 (1,48)	9,00 (1,87)	10,000	0,690
CORSI A	9,00 (3,39)	8,60 (1,95)	12,500	1,000
HEBB P	12,60 (3,65)	17,20 (3,77)	4,500	0,095
HEBB A	11,40 (4,67)	16,40 (6,35)	7,500	0,310

<i>TESTE</i> (continuação)	C/HISTÓRIA FAMILIAR	S/HISTÓRIA FAMILIAR	MANN-WHITNEY	P
MESULAM 1 P	79,40 (11,78)	73,00 (7,31)	8,500	0,421
MESULAM 1 A	72,80 (4,44)	73,20 (10,62)	11,500	0,841
MESULAM 2 P	59,20 (1,30)	59,40 (1,34)	10,500	0,690
MESULAM 2 A	58,60 (1,14)	59,60 (0,55)	8,000	0,421
MESULAM 3 P	82,80 (12,91)	88,00 (7,65)	9,000	0,548
MESULAM 3 A	87,20 (5,36)	89,60 (18,90)	11,000	0,841
MESULAM 4 P	58,60 (1,67)	59,00 (1,00)	10,000	0,690
MESULAM 4 A	59,00 (1,22)	59,60 (0,89)	8,000	0,421
REY 1 P	8,00 (1,87)	8,20 (2,49)	12,000	1,000
REY 1 A	8,80 (1,92)	8,40 (3,29)	9,000	0,548
REY 2 P	11,00 (1,87)	11,60 (1,82)	10,000	0,690
REY 2 A	11,80 (1,64)	12,00 (2,55)	12,000	1,000
REY 3 P	12,80 (1,30)	12,20 (1,92)	10,500	0,690
REY 3 A	13,00 (1,87)	13,00 (1,22)	10,500	0,690
REY 4 P	14,00 (1,00)	12,60 (1,52)	5,000	0,151
REY 4 A	13,40 (1,14)	12,80 (1,92)	10,500	0,690
REY 5 P	14,20 (0,84)	13,40 (1,82)	10,000	0,690
REY 5 A	13,60 (0,55)	13,20 (1,64)	12,000	1,000
REY INT P	7,80 (1,10)	8,60 (2,88)	12,000	1,000
REY INT A	8,00 (0,71)	9,00 (3,46)	12,500	1,000
REY IMEDIATO P	12,80 (0,84)	11,40 (1,52)	6,000	0,222
REY IMEDIATO A	12,60 (1,82)	12,00 (2,55)	10,500	0,690
REY TARDIO P	12,20 (2,49)	11,60 (1,44)	9,500	0,548
REY TARDIO A	12,40 (1,52)	11,40 (3,21)	11,000	0,841
REY RECONHECIMENTO A P	14,60 (0,55)	14,00 (1,41)	10,500	0,690
REY RECONHECIMENTO A A	15,00 (0,00)	13,20 (2,68)	7,500	0,310
REY RECONHECIMENTO B P	12,40 (1,14)	11,20 (1,92)	7,000	0,310
REY RECONHECIMENTO B A	10,80 (1,30)	9,40 (2,51)	7,500	0,310
REY FALSO POSITIVO P	2,40 (2,07)	4,40 (4,16)	9,000	0,548
REY FALSO POSITIVO A	2,20 (3,49)	2,60 (3,29)	11,000	0,841
AGGIE 1 P	6,60 (2,30)	5,20 (1,10)	9,000	0,548
AGGIE 1 A	5,00 (1,00)	6,80 (2,49)	6,000	0,222
AGGIE 2 P	9,80 (1,92)	9,40 (1,82)	11,000	0,841
AGGIE 2 A	8,40 (1,34)	8,60 (3,29)	12,000	1,000
AGGIE 3 P	12,00 (1,22)	11,20 (1,64)	10,000	0,690
AGGIE 3 A	11,40 (1,82)	10,80 (1,64)	10,000	0,690
AGGIE 4 P	12,40 (1,95)	13,00 (1,58)	10,000	0,690
AGGIE 4 A	11,00 (3,00)	13,00 (0,71)	9,000	0,548
AGGIE 5 P	13,00 (1,22)	14,00 (1,00)	7,000	0,310
AGGIE 5 A	12,80 (1,92)	13,80 (1,30)	8,500	0,421
AGGIE INTERFERÊNCIA P	8,60 (2,30)	6,00 (2,55)	5,500	0,151
AGGIE INTERFERÊNCIA A	6,40 (2,19)	7,20 (3,27)	11,500	0,841
AGGIE IMEDIATO P	11,00 (3,39)	13,20 (1,79)	7,000	0,310
AGGIE IMEDIATO A	12,20 (2,39)	13,40 (1,34)	8,500	0,421
AGGIE TARDIO P	13,20 (1,30)	13,40 (1,82)	11,500	0,841
AGGIE TARDIO A	12,80 (2,17)	13,60 (1,14)	10,500	0,690
AGGIE RECONHECIMENTO A P	15,00 (0,00)	13,40 (3,58)	10,000	0,690
AGGIE RECONHECIMENTO A A	13,80 (2,17)	14,60 (0,55)	11,500	0,841
AGGIE RECONHECIMENTO B P	14,00 (1,73)	12,20 (4,09)	7,500	0,310
AGGIE RECONHECIMENTO B A	12,40 (3,13)	14,40 (0,89)	6,000	0,222

TABELA 16. (CONTINUAÇÃO)

<i>TESTE</i>	C/ HISTORIA FAMILIAR	S/ HISTÓRIA FAMILIAR	MANN-WHITNEY	<i>P</i>
AGGIE FALSO POSITIVO P	2,40 (2,61)	4,60 (5,73)	10,500	0,690
AGGIE FALSO POSITIVO A	5,00 (3,46)	1,20 (0,84)	2,000	0,032

* ($p < \text{ou} = 0,05$)

O teste de Mann-Whitney foi utilizada para os testes de humor e cognitivos e revelou diferença estatisticamente significativa ($p < \text{ou} = 0,05$) apenas na dosagem sérica de fenilalanina basal do coquetel placebo quando comparados os voluntários com história familiar àqueles sem história familiar.

7. DISCUSSÃO

7.1. Sobre a questão de pesquisa e os objetivos propostos

Há vários anos tem sido utilizadas em estudos, dietas restritas de precursores serotoninérgicos (triptofano) e catecolaminérgicos (fenilalanina/tirosina) no intuito de provocar alterações nestes dois sistemas.

Inúmeros trabalhos demonstraram que dietas restritas de triptofano podiam induzir alterações tanto nas concentrações de serotonina, bem como produzir importantes modificações cognitivas e comportamentais tanto em animais como em humanos (BARR et al, 1994; BARR et al, 1997; BELLODI, 1997; BREMNER, 1997; CASSIDY, 1997; LAM, 1996; LAM, 1997; LEYTON, 1997; LUCINI et al, 1996; NEUMAISTER, 1997; SCHROCHSNADEL, 1996; SMITH et al, 1997).

Mais recentemente, dietas restritas de fenilalanina/tirosina demonstraram-se eficazes em diminuir a concentração de metabólitos das catecolaminas, bem como diminuir o consumo de bebidas alcólicas em macacos Vervet (PALMOUR et al, 1998). Em seres humanos foi realizado um experimento que demonstra que a RAFT atenua os efeitos subjetivos das anfetaminas (McTAVISH et al, 1999).

No intuito de testar o potencial da RAFT como um método não-tóxico e eficaz de manipular as funções catecolaminérgicas, idealizamos este experimento. Além de testarmos a capacidade da dieta de diminuir os níveis de fenilalanina e tirosina, testamos a sua capacidade de alterar o humor e funções cognitivas como a atenção.

7.2. Sobre o método

7.2.1. Em relação à amostra

O tamanho da amostra é semelhante aos de trabalhos anteriores com dietas restritas de triptofano (YOUNG et al, 1985; BARR et al, 1994; PARK et al, 1994; BENKELFAT et al, 1994; KENT et al, 1996; CASSIDY, 1997; SMITH et al, 1997; SHANSIS et al, 1998). Foi também realizado o cálculo do número de voluntários através do método de Minium e Clarke

(MINIUM e CLARKE, 1982), ver item 5.1.3. Além disso, o fato do experimento ser cruzado, duplicou o tamanho da nossa amostra.

Em relação ao sexo dos voluntários, optou-se por se utilizar apenas indivíduos do sexo masculino devido ao potencial fator de confusão que a questão hormonal exerce no sexo feminino, em especial em relação ao humor.

Quanto aos critérios de exclusão, o instrumento principal utilizado (SCID-DSM-IV) é um instrumento bastante criterioso e sensível para detectar os principais transtornos psiquiátricos de Eixo I nos indivíduos que participaram do experimento.

Decidiu-se pela testagem de inteligência com o instrumento QI-WAIS no sentido de se possuir uma amostra relativamente homogênea em relação ao desempenho cognitivo e como controle para os resultados posteriores.

Tentou-se controlar ao máximo que o uso de drogas psicoativas não interferissem no resultado dos testes de humor e cognitivos. Solicitou-se abstinência de qualquer substância psicoativa uma semana antes do experimento. Nenhum voluntário poderia preencher critérios para dependência ou abuso de substância psicoativas. Sabe-se que para um melhor controle desta variável, dever-se-ia ter realizado um “screening” sérico ou urinário dos voluntários; porém, não o julgamos ético, já que os participantes foram voluntários e se esforçaram em prol do nosso experimento.

7.2.2. Em relação ao delineamento

A escolha de uma metodologia prospectiva, randomizada, duplo-cega, cruzada e placebo-controlada nos pareceu a mais adequada. Com este delineamento pretendeu-se controlar ao máximo os fatores potenciais de confusão.

O fato do experimento ser cruzado exigiu dos voluntários a repetição de todas as etapas do experimento. Isto pode ser motivo de aprendizado e perda de sensibilidade dos instrumentos utilizados. Para diminuir este tipo de erro, utilizaram-se testes que possuíam duas versões diferentes para o mesmo fenômeno a ser testado.

7.2.3. Em relação aos instrumentos

As escalas POMS e Lader utilizadas para avaliação do humor são instrumentos que medem variações agudas no humor, diferentemente de outras escalas bastante usadas mas que não possuem esta especificidade sobre mudanças rápidas no humor, como a escala de Hamilton de humor. São escalas auto-administradas e de fácil compreensão. A tradução para o português, bem como a avaliação e adequação destas escalas foram realizadas por Shansis e colaboradores (SHANSIS et al, 1998), seguindo a metodologia sugerida por Vallerand (VALLERAND, 1989).

Os testes de atenção utilizados abordaram o desempenho verbal e não-verbal. Estes testes são amplamente utilizados. Durante a tradução, Shansis e colaboradores (SHANSIS et al, 1998), tiveram o cuidado em não apenas traduzir tais testes mas levar em consideração os critérios originais nas suas concepções, como por exemplo, as similitudes fonético-semânticas que deveriam ser mantidas nos testes verbais.

A vantagem de utilizar estes testes decorre do fato de que, além de amplamente utilizados na literatura, eles possuem duas formas distintas para avaliar o mesmo fenômeno. Isto foi fundamental para se evitar o aprendizado quando ocorreu o cruzamento.

7.2.4. Em relação ao coquetel de aminoácidos

Coquetéis restritos de triptofano possuem uma capacidade comprovada de diminuir as concentrações plasmáticas de triptofano quando da ausência deste no coquetel. O coquetel com restrição de triptofano tem sido utilizado em vários estudos com bastante eficácia (YOUNG, 1986).

A utilização de coquetéis desprovidos de fenilalanina e tirosina tem sido menos estudada. Na década de 70 Biggio e colaboradores (BIGGIO et al, 1974) demonstraram que dietas desprovidas tanto de triptofano quanto de fenilalanina e tirosina eram capazes de diminuir tanto as concentrações de serotonina e catecolaminas respectivamente. Recentemente, Palmour e colaboradores (PALMOUR et al, 1998) demonstraram que uma dieta desprovida agudamente de fenilalanina e tirosina era capaz de diminuir agudamente os metabólitos das catecolaminas em macacos Vervet. Este trabalho também demonstrou que a restrição aguda destes precursores provocava alteração no padrão de ingestão de álcool nestes animais. Em seres

humanos a RAFT diminuiu significativamente os níveis de tirosina plasmática (McTAVISH et al, 1999).

Em nosso experimento pudemos observar que o coquetel ativo (desprovido de fenilalanina e tirosina) foi eficaz em diminuir de maneira significativa ($P < 0,02$) os níveis plasmáticos do precursor das catecolaminas, a tirosina.

7.2.5. Em relação à dosagem de fenilalanina e tirosina

As dosagens de fenilalanina e tirosina foram realizadas no Serviço de Genética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Este é um serviço de referência nacional no atendimento e diagnóstico de fenilcetonúria.

Foi utilizado o método fluorimétrico para as dosagens. A dosagem de fenilalanina foi feita em duplicata conforme o método fluorimétrico de McCaman e Robins (McCAMAN e ROBINS, 1962), e a dosagem de tirosina foi realizada utilizando-se o método fluorimétrico de Philips (PHILIPS, 1967) com algumas modificações.

Uma crítica que poderíamos fazer a este passo seria a de não ter sido utilizada a cromatografia líquida de alta pressão (HPLC). Este método é considerado o padrão-ouro para a dosagem de aminoácidos. Optamos pela fluorimetria por ser um método rápido, eficaz e de baixo custo. Um estudo realizado em nosso meio demonstrou que a dosagem de fenilalanina e tirosina pelo método fluorimétrico são comparáveis àquelas realizado por HPLC (PEDRON, 1992).

7.2.6. Em relação à dieta hipoprotéica

A dieta hipoprotéica utilizada forneceu para todos os voluntários as mesmas quantidades de proteínas e calorias. Esta dieta é a mesma utilizada por Young e colaboradores (YOUNG et al, 1985) no Canadá com pequenas modificações para realidade brasileira.

As adaptações foram a troca das marcas de alguns produtos (chocolate, suco) por marcas do nosso mercado. Nestas trocas foram respeitados os valores nutricionais utilizando-se produtos similares. Um cuidado que se teve foi o de não incluir nenhum alimento contendo aspartame

como bebidas e alimentos dietéticos. Foi informado para cada voluntário que deveria se manter restritamente na dieta fornecida pela equipe de pesquisa, podendo o mesmo apenas acrescentar água a esta. Os demais alimentos foram exatamente os mesmos utilizadas na dieta original.

Houve reclamações por parte dos voluntários com relação a certos alimentos, como o aipo, que não é utilizado com frequência em nossas dietas e pelo fato da dieta ser basicamente vegetariana. Outra reclamação comum foi a de terem sentido fome durante a duração do experimento.

Acreditamos que se a dieta for melhor adaptada para nossa realidade estes fatos poderão ser facilmente superados.

Cabe também ressaltar que sempre foi questionado se os voluntários haviam ingerido algum alimento que não estava contemplado na dieta fornecida pela equipe. Ocorreu apenas um caso de ingestão de chicletes dietéticos no dia anterior ao experimento. Este voluntário foi afastado do estudo.

7.3. Sobre os resultados

7.3.1. Em relação às perdas amostrais

Ocorreram perdas de três voluntários durante o estudo. Um voluntário referiu ter utilizado um chiclete dietético que continha aspartame. Um segundo voluntário apresentou náuseas intensas e vômitos antes de terminar de ingerir o coquetel durante a segunda sessão de RAFT. O terceiro voluntário foi excluído do estudo em decorrência de ter utilizado placebo nas duas oportunidades, isto foi confirmado pelos seus níveis plasmáticos de fenilalanina e tirosina, que foram semelhantes àqueles obtidos durante o coquetel placebo na duas oportunidades.

As perdas ocorridas durante o estudo não influenciaram o poder estatístico da amostra, já que o número mínimo de voluntários necessários era de 8 e o número final de voluntários foi de 10.

7.3.2. Em relação às características da amostra

Trata-se de uma amostra homogênea de indivíduos, estudantes de Medicina, que diferem bastante da população brasileira quanto ao grau de escolaridade. Como o presente estudo foi delineado para medir um efeito - neste caso as conseqüências da queda de tirosina sobre o humor e a atenção - o fato de a amostra ser bastante homogênea é importante para diminuir os possíveis fatores de confusão. Por outro lado, os dados aqui obtidos não possuem grande capacidade de generalização em função das próprias características da amostra.

7.3.3. Em relação à dosagem de fenilalanina e tirosina plasmáticas

Com relação à fenilalanina, após a ingestão do coquetel placebo, os níveis séricos de fenilalanina aumentaram significativamente com relação ao estado basal ($P=0,019$). A média do estado basal foi de 1,46 mg/% e após a ingestão do placebo elevou-se para 2,04 mg/%.

Ainda com relação a fenilalanina, os níveis desta, após o coquetel ativo, não sofreram variações consideráveis. O valor basal médio foi de 1,46 mg/% e após a ingestão do coquetel ativo caiu para 1,30 mg/%. A diferença não foi estatisticamente significativa ($P=0,368$).

Os níveis séricos de tirosina após a ingestão do coquetel placebo aumentaram significativamente ($P=0,02$). O valor basal médio encontrado foi de 1,34 mg/% e após a ingestão do placebo elevou-se para 2,30 mg/%.

Finalmente, observou-se uma diminuição estatisticamente significativa dos níveis séricos de tirosina plasmática após a ingestão do coquetel ativo quando comparada aos níveis basais ($P=0,02$). A média dos níveis basais foi de 1,34 mg/% e após o coquetel ativo as concentrações médias caíram para 0,55 mg/%.

A ingestão de coquetel placebo, que contém tanto fenilalanina como tirosina, provocou um aumento significativo nas concentrações séricas de ambos aminoácidos. Este aumento pode ser justificado pela maior disponibilidade de substrato (5,7g de L-fenilalanina e 6,9g de tirosina) cinco horas após da ingestão do coquetel, quando se dá o pico de absorção. É importante salientar que é neste momento que são realizados os testes de humor, atenção e é realizada a colheita do sangue dos voluntários. Este

mesmo aumento é observado com o triptofano após a ingestão do coquetéis placebo nos experimentos realizados por Young e colaboradores (YOUNG et al, 1985) e por Shansis e colaboradores (SHANSIS et al, 1998).

A diminuição apenas da tirosina após o coquetel ativo (deficiente em fenilalanina e tirosina), decorre, provavelmente, do sistema se encontrar voltado para a manutenção das concentrações normais (homeostase) da fenilalanina, por ela ser um aminoácido essencial. Como a tirosina é um aminoácido não essencial, a produção desta depende das concentrações plasmáticas de fenilalanina. Em decorrência disso, a hidroxilação da fenilalanina em tirosina encontra-se inibida devido à baixa concentração relativa de fenilalanina. A manutenção de níveis semelhantes de fenilalanina, tanto no estado basais quanto após a ingestão do coquetel ativo, se deve ao catabolismo de peptídeos endógenos e da transformação de fenilpiruvato em fenilalanina (ver figura 3). Como as reações de hidroxilação e descarboxilação da fenilalanina são etapas irreversíveis, estas não podem contribuir, diretamente, para a manutenção dos níveis de fenilalanina (SCRIVER et al, 1995).

7.3.4. Em relação aos efeitos colaterais

A incidência de efeitos colaterais em nosso experimento é a mesma observada em estudos utilizando coquetéis de restrição aguda de triptofano (YOUNG et al, 1986; SHANSIS et al, 1998). Os efeitos colaterais que mais freqüentemente foram observados são os mesmos descritos na literatura: náuseas, plenitude gástrica, diarreia, gosto metálico e eructação. Cabe salientar que “náuseas” foi o efeito colateral mais freqüente, ocorrendo em 91,6% dos voluntários. Em segundo lugar “plenitude gástrica” em 83,3 % dos voluntários.

Foi realizada uma análise de forma separada em relação aos efeitos colaterais levando-se em conta se os mesmos ocorreram na primeira ou na segunda sessão, ou se ocorreram com o coquetel placebo ou ativo.

Quando se levou em conta apenas o dia da sessão, ocorreram 19 casos de efeitos colaterais na primeira sessão e 12 casos de efeitos colaterais na segunda sessão.

A diferença existente entre a primeira sessão e a segunda pode ser decorrente do fator de ansiedade, já que os voluntários estavam se

submetendo a um experimento desconhecido na primeira sessão, o que já não ocorria na segunda.

Podemos observar que não ocorreram diferenças na incidência de efeitos colaterais entre os coquetéis placebo e ativo (15 casos de efeitos colaterais com o coquetel placebo, e 15 com o coquetel ativo), demonstrando não haver diferenças significativas entre a toxicidade de ambos os coquetéis.

Uma observação importante diz respeito ao efeito descrito pela maioria dos voluntários de uma piora da náusea no segundo dia do experimento. Estes referiam que a memória do paladar desagradável do coquetel da primeira sessão intensificava as náuseas provocadas por este na segunda. Foi na segunda sessão que ocorreu o único episódio de vômitos durante o experimento.

7.3.5. Em relação aos efeitos da RAFT sobre o humor

A escala POMS (Perfil de Estados de Humor - Forma Bipolar: POMS-BI) é um inventário afetivo auto-aplicado com 72 itens. Esta escala dá medidas de seis dimensões de estados bipolares de humor (exaltado-deprimido, tranqüilo-ansioso, amável-hostil, confiante-inseguro, com energia-cansado e lúcido-confuso) que são avaliados em uma escala de 4 pontos, onde 0=muito diferente disso e 3=muito parecido com isso e inclui as seguintes dimensões. (LORR et al, 1982; McNAIR et al, 1988; ALBRECHT e EWING, 1989).

A escala de Lader mede alterações agudas de humor no espectro bipolar. Consiste de 17 linhas de 100 mm, cada uma representando uma dimensão de um estado de humor bipolar. As dimensões contempladas são sedação, desconforto e ansiedade. O participante é instruído a colocar um risco perpendicular onde melhor descrever o seu estado do humor (BOND e LADER, 1974).

Utilizaram-se duas escalas diferentes no intuito de se detectar alterações distintas de humor. A escala de Lader mede componentes mais físicos do humor como a sedação, enquanto que a escala de POMS mede componentes mais cognitivos, como a confiança. Pensa-se que as duas escalas se completam conferindo uma maior sensibilidade para medir o fenômeno humor.

Foi observada diferença estatisticamente significativa ($P=0,024$) nos escores médios do eixo I da Escala POMS de humor, que avalia a dimensão

tranquilo-ansioso, quando comparados aos valores basais (28,20) com os valores após o coquetel ativo (23,90). Este resultado demonstra que os indivíduos, após a ingestão do coquetel ativo, sentiram-se mais ansiosos quando comparado ao estado basal. É importante ressaltar que este aumento de ansiedade não era esperada, já que os voluntários, após 5 horas de terem ingerido o coquetel, deveriam estar habituado à situação. Isto reforça a idéia de que se trata de um efeito farmacológico do coquetel. Ainda, observou-se que os escores basais médios do eixo IV (confiante-inseguro) da Escala POMS (19,40) eram significativamente menores ($P=0,050$) do que os escores médios do eixo IV da POMS (23,50) após o uso do coquetel placebo. Este aumento demonstra que, após o coquetel placebo (que repõe os aminoácidos fenilalanina e tirosina) ocorre um aumento na confiança dos voluntários.

Ambos os resultado do eixo I e eixo IV apontam na mesma direção. Reforçam a idéia de que, agudamente, os voluntários que tiveram os níveis de fenilalanina e tirosina diminuídos apresentaram escores mais acentuados no pólo da ansiedade. E, quando estes aminoácidos foram repostos pelo coquetel placebo, apresentaram escores maiores no pólo da confiança. Tais efeitos podem estar ligados a alterações agudas nas concentrações de catecolaminas no SNC. Sabe-se que dentre as funções do sistema catecolaminérgico encontra-se a regulação do humor e que alterações nestas funções estão presentes nos transtornos do humor (KETTY, 1970; HENINGER et al, 1996; MAAS et al, 1987; DUMAN et al, 1997). Drogas que alteram as concentrações das catecolaminas alteram agudamente o estado de humor de indivíduos normais. Por exemplo, anfetaminas e cocaína, aumentam a disponibilidade de catecolaminas no SNC, provocando um efeito de elevação aguda do humor. Por outro lado, drogas como a reserpina, que agem diminuindo a função catecolaminérgica, podem provocar sintomas de depressão (POTTER e MANJI, 1994).

Recentemente, Palmour e colaboradores (PALMOUR et al, 1998) demonstraram que uma mistura de aminoácidos restrita de fenilalanina e tirosina era capaz de diminuir os níveis de catecolaminas em macacos Vervet. McTavish e colaboradores (McTAVISH et al, 1999) observaram que a RAFT é capaz de atenuar em humanos os efeitos subjetivos das anfetaminas, que aumentam a disponibilidade de catecolaminas na fenda sináptica. Podemos dizer então que, provavelmente, as alterações observadas no humor dos voluntários são decorrentes de alterações agudas nos níveis de catecolaminas no SNC provocadas pelo coquetel desprovido do precursor das catecolaminas a tirosina.

Não foram observadas diferenças significativas entre os escores basais da escala de Lader de humor, em nenhum dos seus três eixos, com aqueles obtidos após o uso do coquetel placebo ou do coquetel ativo.

Quando separamos aqueles voluntários com história familiar de primeiro grau com transtorno de humor (Depressão Maior, Transtorno do Humor Bipolar e Alcoolismo) e comparamos seus escores da escala POMS basais, pós-placebo e pós-ativo, com aqueles que não possuíam história familiar, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas.

7.3.6. Em relação aos efeitos da RAFT sobre a atenção

Foram realizados diversos testes no intuito de se detectar alterações na atenção e no aprendizado dos voluntários submetidos à restrição aguda de fenilalanina e tirosina.

Os testes de atenção realizados (Teste de Dígitos de Hebb e o de Blocos de Corsi) são tarefas relacionadas à concentração e à vigilância; enquanto que os testes de cancelamento, como o teste de cancelamento de Mesulan, estão mais ligados à distribuição espacial da atenção (MILNER, 1971; MESULAM, 1985). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas quando comparamos os escores obtidos nos Testes de Dígitos de Hebb, Blocos de Corsi e de Cancelamento de Mesulan cinco horas após o uso do coquetel placebo e cinco horas após o coquetel ativo.

Foram realizados também os testes de aprendizado de Rey (REY, 1941; TAYLOR, 1959) e de Aggie (MAJDAN et al, 1996). O Teste de Rey avalia a atenção despendida durante o aprendizado de 15 palavras ao longo de cinco tentativas. São testados também efeitos de interferência e evocação tardia no material previamente aprendido, assim como o reconhecimento de palavras aprendidas ao longo de várias tentativas em comparação a palavras apresentadas somente uma vez. O Teste de Aggie é um teste de aprendizado, atenção e de percepção visual (MAJDAN et al, 1996) e desenhado para ser um análogo não-verbal do Teste de Aprendizado Verbal Auditivo de Rey. Neste teste não se utiliza a lista de 15 palavras sendo utilizadas 15 figuras abstratas.

Foi encontrada diferença estatisticamente significativa ($P=0,026$) nos escores médios obtidos pelos voluntários no sub-ítem de reconhecimento B no teste de Rey após o uso do coquetel ativo (conseguiram diferenciar 10,10

palavras) quando comparados com os escores obtidos pelos voluntários quando tomaram o coquetel placebo (conseguiram diferenciar 11,80). Nos sub-ítems de reconhecimento A e B é solicitado ao voluntário que discrimine se as palavras que lhe estão sendo ditas são da lista inicial (repetida para ele em cinco ocasiões diferentes) ou da lista de interferência, lida para ele uma única vez. Neste teste os voluntários que utilizaram placebo discriminaram melhor as palavras da escala da lista de interferência do que quando fizeram uso do coquetel ativo. Isto sugere que a atenção, após um distrator, encontra-se diminuída naqueles voluntários que tomaram o coquetel ativo e tiveram os níveis de tirosina plasmática diminuída. Talvez este efeito possa ser atribuído à diminuição dos níveis centrais de catecolaminas, já que se sabe que a função catecolaminérgica é importante na manutenção da atenção (CLARK et al, 1987b) e que pacientes com Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade possuem a função catecolaminérgica alterada (PLISKA et al, 1996; HALPERIN et al, 1997).

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas quando comparados os voluntários com ou sem história familiar, mesmo para o sub-ítem de reconhecimento B do teste de Rey.

7.3.7. Em relação à história familiar dos voluntários

Os resultados do presente estudo não mostraram nenhuma diferença estatisticamente significativa entre aqueles voluntários com história familiar para Transtorno Mental com os que não a possuíam, em quaisquer dos testes utilizados de variação de humor ou de atenção.

8. CONCLUSÕES

Comprovamos que a técnica de RAFT é eficaz em diminuir de forma significativa o nível plasmático de tirosina, cinco horas após voluntários normais ingerirem um coquetel de aminoácidos desprovido de fenilalanina e tirosina.

A técnica de RAFT induz variações agudas no humor de voluntários normais avaliados pela escala POMS .

Não foi observada uma relação entre esta variação do humor causada pela RAFT e a história familiar de Transtornos do Humor em familiares de primeiro grau nos voluntários avaliados pelas escalas POMS e de Lader.

A Técnica de RAFT não induz a prejuízos nos Testes de Atenção dos Dígitos de Hebb e Blocos de Corsi (relacionados à concentração e vigilância), nem no teste de Cancelamento de Mesulan (relacionado à distribuição espacial da atenção).

A Técnica de RAFT induziu alterações específicas no teste de reconhecimento B do Teste de Aprendizado Verbal Auditivo de Rey.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

01. ABBOTT, F.; ETIENNE, P.; FRANKLIN, K. Acute tryptophan depletion blocks morphine analgesia in the cold-pressor test in humans. *Psychopharmacology*, v.108, pp.60-66, 1992.
02. ABITA, J.P.; BLANDIN-SAVOJA, F.; REY, F. Phenylalanine hidroxilase. Evidence that the enzyme from human liver might not be a phosphoprotein. *Biochem. Int*, v.7, pp.727-737, 1983.
03. ALBRECHT, R.R.; EWING, S.L. Standarizing the administration of profile of mood states (POMS): development of alternatives words lists. *J. Pers. Assess.*, v.53, n.1, pp.31-39, 1989.
04. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th. Ed., Washington, 1994.
05. ARNSTEN, A.F.T. Catecholamine modulation of prefrontal cortical cognitive function. *Trends in Cognitive Sciences*, v.2, n.11, pp.1-22, 1998.
06. BARR, L.; GOODMAN, W.K.; McDOUGLE, C.J.; DELGADO, P.L.; HENINGER, G.R.; CHARNEY, D.S.; PRICE, L.H. Tryptophan depletion in patients with obsessive-compulsive disorder who respond to serotonin reuptake inhibitors. *Arch. Gen. Psychiatry*, v.51, pp.309-317, 1994.
07. BARR, L.; HENINGER, G.; GOODMAN, V.; CHARNEY, D.; PRICE, L. Effects of fluoxetine administration on mood response to tryptophan depletion in healthy subjects. *Biol. Psychiatry*, v.41, n.9, pp.949-954, 1997.

08. BEL, N; ARTIGAS, F. Reduction of serotonergic function in rat brain by tryptophan depletion: effects in control and fluvoxamine-treated rats. *J. Neurochem.*, v.67, n.2, pp.669-676, 1996.
09. BELLODI, L. Plasma tryptophan levels and tryptophan/neutral aminoacids ratios in obsessive-compulsive patients with and without depression. *Psychiatry Res.*, v.69, n.1, pp.9-15, 1997.
10. BENKELFAT, C; ELLENBOGEN, M.A.; DEAN, P.; PALMOUR, R.M.; YOUNG, S.N. Mood-lowering effect of tryptophan depletion. *Arch. Gen. Psychiatry*, v.51, pp.687-697, 1994.
11. BENKELFAT, C.; NISHIZAWA, S.; YOUNG, S.N. Tryptophan depletion markedly reduces the rate of serotonin synthesis in healthy volunteers. Abstract presented at the: *Annual Meeting of American College of Neuropsychopharmacology*, 1995.
12. BENKERT, O.; MATUSSEK, N. Influence of hydrocortisone and glucagon on liver tyrosine transaminase on brain tyrosine, norepinephrine and serotonin. *Nature*, v.228, pp.73-75, 1970.
13. BERRY, H.K.; CRIPPS, R.; NICHOLLS, K.; McKANDLESS, D.; HARPER, C. Development of phenylalanine hydroxylase activity in guinea pig liver. *Biochim. Biophys. Acta*, v.261, n.2, pp.315-320, 1971.
14. BIGGIO, G.; FADDA, F.; FANNI, P.; TAGLIAMONTE, A.; GESSA, G.L. Rapid depletion of serum tryptophan, brain tryptophan, serotonin and 5-hydroxyindoleacetic acid by a tryptophan-free diet. *Life Sciences*, v.14, pp.1321-1329, 1974.

15. BIGGIO, G.; PORCEDDU, M.L.; GESSA, G.L. Decrease of homovanillic, dihydroxyphenylacetic acid and cyclic-adenosine-3',5'-monophosphate content in the rat caudate nucleus induced by the acute administration of na amino acid mixture lacking tyrosine and phenylalanine. *J. Neurochem.*, v.26, pp.1253-1255, 1976.
16. BLOXAM, D.L.; WARREN, W.H.; WHITE, P.J. involvement of the liver in the regulation of tryptophan availability. Possible role in the responses of liver and brain to starvation. *Life Sciences*, v.15, pp.1443-1445, 1974.
17. BOND, A.; LADER, M. The use of analogue scales in rating subjective feelings. *Br. J. Psychol.*, v.47, pp.211-8, 1974.
18. BREMNER, J. Positron emission tomography measurement of cerebral metabolic correlates of tryptophan depletion-induced depressive relapse. *Arch. Gen. Psychiatry*, v.54, pp.364-74, 1997.
19. BUKI, V.M.V.; GOODNICK, P.J. Catecholamines. In: Goodnick PJ. *Mania*. American Psychiatric Press, Washington, DC, pp.119-134, 1998.
20. CAMPBELL, M.K. *Biochemistry*. Second edition, Saunders College Publishing, Philadelphia, pp.68-85, 1995.
21. CASSIDY, F et al. Lack of relapse with tryptophan depletion following successful treatment with ECT. *Am J Psychiatry*, 154: 1151-2, 1997.
22. CLARK, C.R.; GEFFEN, G.M.; GEFFEN, L.B. Catecholamines and attention I: Animal and clinical studies. *Neurosci. Biobehav. Ver.* V.11, n.4, pp.341-352, 1987.

23. CLARK, C.R.; GEFFEN, G.M.; GEFFEN, L.B. Catecholamines and attention II: Pharmacological studies in normal humans. *Neurosci. Biobehav. Ver.* V.11, n.4, pp.353-364, 1987.
24. COOPER, J; BLOOM, F; ROTH, R. Dopamine. In: COOPER, J; BLOOM, F; ROTH, R *The Biochemical Basis of Neuropharmacology*. Oxford University Press, Oxford, pp.293-351, 1996.
25. COOPER, J; BLOOM, F; ROTH, R. Norepinephrine and epinephrine. In: COOPER, J; BLOOM, F; ROTH, R *The Biochemical Basis of Neuropharmacology*. Oxford University Press, Oxford, pp.226-351, 1996.
26. CORREIA FILHO, A.G. & ROHDE, L.A. Arvore de decisão terapêutica do uso de psicofarmacos no transtorno de deficit de atenção/hiperatividade e co-morbidades em crianças. *Revista de Neuropsiquiatria da infância e adolescência*, v.6, n.2, pp.83-91, 1998.
27. CRAWFORD, J.; STEWART, L.E.; MOORE, J.W. Demonstration of savings on the AVLT and development of a parallel form. *J. Clin. Exper. Neuropsychology*, v.16, pp.190-194, 1989.
28. DELGADO, P.L.; MILLER, H.L.; SALOMON, R.M.; LICINIO, J.; HENINGER, G.R.; GELEMBERG, A.J.; CHARNEY, D.S. Monoamines and the mechanism of antidepressant action: effects of catecholamine depletion on mood of patients treated with antidepressants. *Psychopharmacol. Bull.*, v.29, n.3, pp.389-395, 1993.
29. DUMAN, R.; HENINGER, G.; NESTLER, E. A molecular and cellular theory of depression. *Arch. Gen. Psychiatry*, v.54, pp.597-606, 1997.

30. ELLENBOGEN, M.A.; YOUNG, S.N.; DEAN, P. Mood response to acute tryptophan depletion in healthy volunteers: Sex differences and temporal stability. *Neuropsychopharmacology*, v.15, pp.465-474, 1996.
31. FERNSTROM, J.; WURTMAN, R. Brain serotonin content: Physiological regulation by plasma large neutral amino acids. *Science*, v.178, pp.414-416, 1972.
32. FERNSTROM, J.D. effects on the diet on brain neurotransmitters. *Metabolism*, V.26, n.2, pp.207-223, 1977.
33. FERNSTROM, J.D.; FALLER, D.V. Neutral amino acids in the brain: changes in response to food ingestion. *J. Neurochem.* V.30, n.6, pp.1531-1538, 1978.
34. FOOTE, S.L.; ASTON-JONES, G.S. Pharmacology and physiology of central noradrenergic systems. In: BLOOM, F. & KUPFER, D., *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. New York: Raven Press, pp.335-346, 1995.
35. GOLDSTEIN, M. Long- and short-term regulation of tyrosine hydroxylase. In: BLOOM, F. & KUPFER, D., *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. New York: Raven Press, pp.189-196, 1995.
36. HALPERIN, J.M.; NEWCORN, J.; COPSTEIN, I. Noradrenergic mechanisms in ADHD children with and without reading disabilities: a replication and extension. *J.Am. Acad. Child Adolesc.Psychiatry*, v.36, n.12, pp.1688-1697, 1997.
37. HAMILTON, M. A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, v.23, pp.56-62, 1960.

38. HENINGER, G.R.; DELGADO, P.L.; CHARNEY, D.S. The revised monoamine theory of depression: a modulatory role for monoamines, based on new findings from monoamine depletion experiments in humans. *Pharmacopsychiatry*, v29, n.1, pp.2-11, 1996.
39. JARVIK, M.E. Beneficial effects of nicotine. *Br. J. Addiction*, v.86, pp.571-575, 1991.
40. KENT, J.M.; COPLAN, J.D.; MARTINEZ, J.; KARMALLY, W.; PAPP, L.A.; GORMAN, J.M. Ventilatory effect of tryptophan depletion in panic disorder: A preliminary report. *Psychiatry Research*, v.64, pp.83-90, 1996.
41. KETY, S. The biogenic amines in the central nervous system: their possible roles in arousal, emotion and learning. In: SCHMITT, F. *The Neurosciences*. Rockefeller University Press, New York, pp.205-282, 1970.
42. KUCHAR, M.J.; COUCEYRO, P.R.; LAMBERT, D. Catecholamines. In: SIEGEL, G.J.; AGRANOFF, B.W.; ALBERS, R.W.; FISHER, S.K.; UHLER, M.D. *Basic Neurochemistry-molecular, cellular and medical aspects*. 6th. ed., Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, pp.243-262.
43. LABORIT, H.; THURET, F. The action of hydrocortisone on the activity of the cerebral tyrosine transaminase and the level of cerebral norepinephrine and copamine. Physio-pathologic deduction. *Res. Commun. Chem. Pathol Pharmacol.*, v.17, n.1, pp.77-86, 1977.
44. LAM, R. Effects of rapid tryptophan depletion in patients with seasonal affective disorder in remission after light therapy. *Arch. Gen. Psychiatry*, v.53, n.1, pp. 41-44, 1996.
45. LAM, R. L-tryptophan augmentation of light therapy in patients with seasonal affective disorder. *Can. J. Psychiatry*, v.42, n.3, pp.303-306, 1997.

46. LEVIN, E.D.; ROSECRANS, J.A. Promise of nicotinic-based therapeutic treatments. *Drug Dev. Research*. V.31, n.1, pp.1-2, 1994.

47. LEYTON, M. The effect of tryptophan depletion on mood in medication-free, former patients with major affective disorder. *Neuropsychopharmacology*, v.16, n.4, pp.294-297, 1997.

48. LORR, M.; McNAIR, D.; FISHER, S. Evidence for Bipolar States. *J. Personality Asses.*, v.46, n.4, pp.432-6, 1982.

49. LUCINI, V.; LUCCA, A.; CATALANO, M.; SMERALDI, E. Predictive value of tryptophan/large neutral amino acids ratio to antidepressant response. *J. Affect Disord*, v.36, n.3-4, pp.129-133, 1996.

50. MAJ, M.; ARIANO, M.G.; ARENA, F. Plasma cortisol, catecholamines and cyclic AMP levels responses to dexamethasone suppression test and platelet MAO activity in manic-depressive patients: a longitudinal study. *Neuropsychobiology*, v.11, pp.168-173, 1984.

51. MAJDAN, A.; SZIKLAS, V.; JONES-GOTMAN, M. Performance of healthy subjects and patients with resection from the anterior temporal lobe on matched tests of verbal and visuo-perceptual learning. *J.Clin.Exp. erimental Neuropsychol.*, v.18, n.3, pp.416-30, 1996.

52. MARKS, D.B.; MARKS, A.D.; SMITH, C.M. Amino Acid found in proteins. In: MARKS, D.B.; MARKS, A.D.; SMITH, C.M. *Basic medical biochemistry - a clinical approach*-. Williams & Wilkins, Baltimore, pp.67-77, 1996.

53. MARKS, D.B.; MARKS, A.D.; SMITH, C.M. Structure, synthesis, and basic actions of hormones. In: MARKS, D.B.; MARKS, A.D.; SMITH, C.M. *Basic medical biochemistry - a clinical approach*. Williams & Wilkins, Baltimore, pp.671-688, 1996.
54. MAAS, J.W.; KOSLOW, S.H.; DAVID, J. Catecholamines metabolism and disposition in healthy and depressed subjects. *Arch. Gen. Psychiatry*, v.44, pp.337-344, 1987.
55. McCAMAN, M.; ROBINS, E. Fluorimetric method for the determination of phenylalanine in serum. *J. Lab. Clin. Med.*, v.59, pp.885-890, 1962.
56. McNAIR, D.; LORR, M.; DROPPLEMAN, L. Manual for the Profile of Mood States. Educational and Industrial Testing Service, San Diego, 1988.
57. McTAVISH, S.F.; COWEN, P.J.; SHARP, T. Effect of a tyrosine-free amino-acid mixture on regional brain catecholamine synthesis and release. *Psychopharmacology*, v.141, n.2, pp.182-188, 1998.
58. McTAVISH, S.F.; McPHERSON, M.H.; SHARP, T.; COWEN, P.J. Attenuation of some subjective effects of amphetamine following tyrosine depletion. *J. Psychopharmacol.*, v.13, n.2, pp.144-147, 1999.
59. MENKES, D.B.; COATES, D.C.; FAWCETT, J.P. Acute tryptophan depletion aggravates premenstrual syndrome. *J. Affect. Disord.*, v.32, n.1, pp.37-44, 1994.
60. MESULAM, M.M. Attention, confusional states, and neglect. In: *Principles of Behavioral Neurology*, Davis company, Philadelphia, pp. 125-168, 1985.

61. MILNER, B. Interhemispheric differences in the localization of psychological processes in man. *British Medical Bulletin*, n.27, pp.272-277, 1971.
62. MINIUM, E. & CLARK, R. *Elements of statistical reasoning*. John Wiley & Sons, New York, 1982.
63. MITRUSHINA, M.; SATZ, P. Effects of repeated administration of a neuropsychological battery in the elderly. *Journal of Clinical Psychology*, v.47, pp.790-801, 1991.
64. MOLINOFF, P.B. & AXELROD, J. Biochemistry of catecholamines. *Annu. Rev. Biochem.* V.40, pp.465-500, 1971.
65. NEUMAISTER, A et al. Rapid tryptophan depletion in drug-free depressed patients with seasonal affective disorder. *Am J Psychiatry*, v.154, pp.1153-1155, 1997.
66. PALMOUR, R.M.; ERVIN, F.R.; BAKER, G.B.; YOUNG, S.N. Na amino acid mixture deficient in phenylalanine and tyrosine reduces cerebrospinal fluid catecholamine metabolites and alcohol consumption in vervet monkeys. *Psychopharmacology*, v.136, pp.1-7, 1998.
67. PARDRIDGE, W.M. Kinetics of competitive inhibition of neutral amino acid transport across the blood-brain. *J. Neurochem.*, v.28, n.1, pp.103-108, 1977.
68. PARDRIDGE, W.M.; OLDENDORF, W.H. transport of metabolic substrates through the blood-brain barrier. *J. Neurochem.*, v.28, pp.5-12, 1977.

69. PARK, S.; COULL, J.; McSHANE, R. Tryptophan depletion in normal volunteers produces selective impairment in learning and memory. *Neuropharmacology*, v.33, n.3-4, pp.575-88, 1994.
70. PEDRON, C. Efeito da administração de alanina a ratos submetidos a fenilcetonúria experimental pós-natal. Dissertação de mestrado, Curso de pós-graduação em ciências biológicas bioquímica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 1992.
71. PHILIPS, R.E. Tyrosine in serum. In: TURNER, G.K. *Manual of fluorimetric clinical procedures*. Palo Alto, G.K. Turner Associates, 1967.
72. PLISKA, S.R.; Mc CRAKEN, J.T.; MAAS, J.W. Catecholamines in attention-deficit hyperactive disorder: current perspectives. *J. Am. Child Adolesc. Psychiatry*, v.35, n.3, pp.264-272, 1996.
73. POTTER, W.Z.; MANJI, H.K. Catecholamines in depression: na update. *Clin. Chem.*, v.40, n.2, pp.279-288, 1994.
74. REY, A. L'examen psychologique dans les cas encephalopathie traumatique. *Archives de Psychologie*, v.28, p.286-340, 1941.
75. ROTH, R.H.; ELSWORTH, J.D. Biochemical pharmacology of midbrain dopamine neurons. In: BLOOM, F. & KUPFER, D., *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. New York: Raven Press, pp.227-244, 1995.
76. SCHATZBERG, A.F.; ORSULAK, P.J.; ROSENBAUM, A.H.; MARUTA, T.; KRUGER, E.R.; COLE, J.O.; SCHILDRAUT, J.J. Toward a biochemical classification of depressive disorders, V: heterogeneity of unipolar depressions. *Am. J. Psychiatry*, v.139, n.4, pp.471-475, 1982.

77. SCHATZBERG, A.F.; ROTHSCHILD, A.J.; GERSON, B. Toward a biochemical classification of depressive disorders, X: Urinary catecholamines, their metabolites, and D-type scores in subgroups of depressive disorders. *Arch. Gen. Psychiatry*, v.46, pp.260-268, 1989.
78. SCHILDKRAUT, J.J. The catecholamine Hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry*, v.122, pp.509-512, 1965.
79. SCHROCHSNADEL, H. Decreased plasma tryptophan in pregnancy. *Obst Gynecol*, v.88, n.1, pp. 47-50, 1996.
80. SCRIVER, C.R.; GREGORY, D.M.; SOVETTS, D.; TISSENBAUM, G. Normal plasma free amino acid values in adults: The influence of common physiological variables. *Metabolism*, v.34, pp.868-873, 1985.
81. SCRIVER, C.R.; KAUFMAN, S.; EISENSMITH, R.C.; WOO, S.L.C. The hyperphenylalaninemias. In: SCRIVER, C.R.; BEAUDET, A.L.; SLY, W.S.; VALLE, D. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 7th.ed., vol.I. New York, McGraw-Hill, pp.1015-1075, 1995.
82. SHANSIS, F.M.; KAPCZINSKI, F.; IZQUIERDO, I. Efeitos da restrição aguda de triptofano sobre o humor, ansiedade induzida e o desempenho cognitivo em voluntários normais. Dissertação de mestrado, Curso de pós-graduação em ciências biológicas bioquímica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 1998.
83. SHARMA, R. Acute dietary tryptophan depletion: effects on schizophrenic positive and negative symptoms. *Neuropsychobiology*, v.35, pp.5-10, 1997.

84. SHULMANN, K.I.; WALKER, S.E.; MAC KENZIE, S.; KNOWLES, S. Dietary restriction, tyramine, and the use of monoamine oxidase inhibitors. *J. Clin. Psychopharmacol.*, v.9, pp.397-402, 1989.
85. SIEGEL, G.J.; AGRANOFF, B.W.; ALBERS, R.W.; FISHER, S.K.; UHLER, M.D. *Basic Neurochemistry-molecular, cellular and medical aspects*. 6th. ed., Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, pp.243-262.
86. SPITZER, R.L.; WILLIAMS, J.B.W.; GIBBON, M.; FIRST, M.B. Structured clinical interview for DSM-IV - non patient edition. American Psychiatric Press, Washington, DC, 1990.
87. SMITH, K.; FAIRBUM, C.; COWEN, P. Relapse of depression after rapid depletion of tryptophan. *Lancet*, v.349, p.915-9, 1997.
88. STRYER, L. Protein structure and function. In: STRYER, L. *Biochemistry*. Four edition, W. H. Freeman and company, New York, pp.16-44, 1996.
89. SWANN, A.C.; KOSLOW, S.H.; KATZ, M.M. Lithium carbonate treatment of mania. *Arch Gen Psychiatry*, v.44, pp.345-354, 1987.
90. TAYLOR, E. *Psychological appraisal of children with cerebral defects*. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1959.
91. VALLERAND, R. Vers une méthodologie de validation trans-culturelle de questionnaires psychologiques. *Canadian Psychology*, v.30, pp.662-80, 1989.

92. WALLIN, M.; RISSANEN, A. Food and mood: relationship between food, serotonin and affective disorders. *Acta Psychiatr Scan*, v.377, pp.36-40, 1994.
93. WECHSLER, D. WAIS-R manual. The Psychological Corporation, New York, 1981.
94. YAMASHITA, M.; MINATO, S.; ARAI, M.; KISHIDA, Y.; NAGATSU, T.; UMEZAMA, H. Purification of phenylalanine hydroxylase from human adult and foetal livers with monoclonal antibody. *Biochem. Biophys. Res. Commun*, v.133, n.1, pp.202-207, 1985.
95. YOUNG, S.N. The potential for the use of tryptophan and other amine precursors in the treatment of affective disorders. *Adv. Biol. Psychiat.*, v.7, pp113-125, 1981.
96. YOUNG, S.N. The significance of tryptophan, phenylalanine, tyrosine, and their metabolites in the nervous system. In: LAJTHA, A. *Handbook of neurochemistry*, vol.3, 2nd ed., Plenum Publishing corporation, pp.559-581, 1983.
97. YOUNG, S.N.; SMITH, S.E.; PIHL, R.O.; ERVIN, F.R. Tryptophan depletion causes a rapid lowering of mood in normal males. *Psychopharmacology*, v.87, pp.173-177, 1985.
98. YOUNG, S.N. The clinical psychopharmacology of tryptophan. *Nutr. And Brain.*, v.7, pp.49-87, 1986.
99. YOUNG, S.N. The use of dietary components in the study of factors controlling affect in humans: a review. *J. Psych. Neurosc.*, v.18, n.5, pp.235-44, 1993.

100. YOUNG, S.N. Behavioral effects of dietary neurotransmitter precursors: Basic and clinical aspects. *Neurosci. Biobehav. Ver.*, v.20, n.2, pp.313-323, 1996.

ANEXOS

ANEXO I

POMS

Abaixo está uma lista de palavras que descrevem sentimentos e estados de ânimo que as pessoas freqüentemente têm. Por favor, leia CADA palavra atentamente. Após, circule a resposta que melhor descreve como você está se sentindo AGORA. Suponha que a palavra seja feliz. Marque a resposta que mais se aproxima de como você se sente AGORA. Os números se referem às frases no quadro à direita.

0—muito diferente disso
 1—levemente diferente disso
 2—um pouco parecido com isso
 3—muito parecido com isso

- | | | | | | | | | | | |
|---------------------|---|---|---|---|--|------------------------|---|---|---|---|
| 1. Tranqüilo | 0 | 1 | 2 | 3 | | 22. Fatigado | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 2. Brabo | 0 | 1 | 2 | 3 | | 23. Audacioso | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 3. Cheio de Alegria | 0 | 1 | 2 | 3 | | 24. Eficiente | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 4. Fraco | 0 | 1 | 2 | 3 | | 25. Pacífico | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 5. Tenso | 0 | 1 | 2 | 3 | | 26. Furioso | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 6. Confundido | 0 | 1 | 2 | 3 | | 27. Despreocupado | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 7. Vivaz | 0 | 1 | 2 | 3 | | 28. Indeciso | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 8. Triste | 0 | 1 | 2 | 3 | | 29. Irrequieto | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 9. Amigável | 0 | 1 | 2 | 3 | | 30. Atordoado | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 10. Cansado | 0 | 1 | 2 | 3 | | 31. Cheio de energia | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 11. Forte | 0 | 1 | 2 | 3 | | 32. Solitário | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 12. Lúcido | 0 | 1 | 2 | 3 | | 33. Solidário | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 13. Sossegado | 0 | 1 | 2 | 3 | | 34. Exausto | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 14. Rabugento | 0 | 1 | 2 | 3 | | 35. Poderoso | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 15. Brincalhão | 0 | 1 | 2 | 3 | | 36. Atento | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 16. Tímido | 0 | 1 | 2 | 3 | | 37. Sereno | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 17. Nervoso | 0 | 1 | 2 | 3 | | 38. Mal-humorado | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 18. Embaralhado | 0 | 1 | 2 | 3 | | 39. Alegre | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 19. Vigoroso | 0 | 1 | 2 | 3 | | 40. Sem Auto-Confiança | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 20. Abatido | 0 | 1 | 2 | 3 | | 41. Trêmulo | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 21. Amável | 0 | 1 | 2 | 3 | | 42. Perplexo | 0 | 1 | 2 | 3 |

POMS

0---muito diferente disso
1---levemente diferente disso
2---um pouco parecido com isso
3---muito parecido com isso

43. Ativo	0	1	(2)	3	58. Esgotado	(0)	1	2	3
44. Desanimado	(0)	1	2	3	59. Confiante	0	1	2	(3)
45. Agradável	0	1	2	(3)	60. Despachado	0	1	(2)	3
46. Preguiçoso	0	(1)	2	3	61. Descansado	0	1	(2)	3
47. Cheio de Força	0	1	(2)	3	62. Aborrecido	(0)	1	2	3
48. Concentrado	0	1	(2)	3	63. Exultante	(0)	1	2	3
49. Calmo	0	1	2	(3)	64. Inadequado	(0)	1	2	3
50. Irado	(0)	1	2	3	65. Desconfortável	(0)	1	2	3
51. Divertido	0	1	2	(3)	66. Estupefato	(0)	1	2	3
52. Incerto	(0)	1	2	3	67. Cheio de Ânimo	0	1	(2)	3
53. Ansioso	(0)	1	2	3	68. Sombrio	(0)	1	2	3
54. Atrapalhado	(0)	1	2	3	69. Afetuoso	0	1	(2)	3
55. Pronto para agir	0	1	(2)	3	70. Sonolento	(0)	1	2	3
56. Desencorajado	(0)	1	2	3	71. Auto-Confiante	0	1	(2)	3
57. De Boa Índole	0	1	2	(3)	72. Mentalmente Alerta	0	1	(2)	3

ESCALA DE HUMOR DE LADER

Instruções:

1. Por favor classifique o modo como você sente-se de acordo com as dimensões dadas abaixo.
2. Considere a linha como representando toda extensão de cada dimensão.
3. Classifique seus sentimentos como eles estão agora, no presente momento.
4. Marque a linha com clareza e perpendicularmente como indicado aqui:

ALERTA	_____ _____	SONOLENTO
CALMO	_____	EXCITADO
FORTE	_____ _____	FRACO
ATRAPALHADO	_____ _____	LÚCIDO
BEM COORDENADO	_____	DESAJEITADO
LETÁRGICO	_____ _____	ENERGÉTICO
CONTENTE	_____ _____	DESCONTENTE
PREOCUPADO	_____ _____	TRANQUÍLO
MENTALMENTE DEVAGAR	_____ _____	MENTALMENTE RÁPIDO
TENSO	_____ _____	DESCANSADO
ATENTO	_____	SONHADOR
INÁBIL	_____ _____	HÁBIL
FELIZ	_____ _____	TRISTE
HOSTIL	_____ _____	AMIGÁVEL
INTERESSADO	_____	ENTEDIADO
RETRAÍDO	_____ _____	SOCIÁVEL
COM FOME	_____ _____	SATISFEITO

Instruções:

1. Por favor classifique o modo como você sente-se de acordo com as dimensões dadas abaixo.
2. Considere a linha como representando toda extensão de cada dimensão.
3. Classifique seus sentimentos como eles estão agora, no presente momento.
4. Marque a linha com clareza e perpendicularmente como indicado aqui:

_____ | _____

CALMO

EXCITADO

DESCANSADO

TENSO

MÃOS SEM SUOR

MÃOS SUANDO

NÃO APRESENTA
TREMORES

APRESENTANDO
TREMORES

CORAÇÃO
BATENDO
NORMALMENTE

CORAÇÃO
BATENDO
RÁPIDO

ANEXO II

II. TESTES DE TRIAGEM

a) SCID - DSM-IV: _____

Comentários: _____

b) HAMILTON

nº de pontos: _____

c) HISTÓRIA FAMILIAR E PESSOAL PRÉVIA

Comentários: _____

d) MEDICAÇÃO EM USO

e) QI-WAIS: _____

PRIMEIRA SESSÃO: dia 12 / 03 / 11.

IV. Cumprimento da dieta - _____

V. 1° coleta de sangue - 10 h e 10 min

VI. Ingesta do coquetel: 6 h e 3 min

(Paciente deixou reprensã
pontualidade seu
Jornal)

(ESPERAR 5 HORAS)

Henrique.

VI - 2ª. COLETA DE SANGUE: 15 h 45 min

VII - Intercorrências nas 5 horas - ~~SIM~~ / NÃO

Quais? ERUCTAÇÃO
PLAQUE DE GÁSTRICA

VII- INGESTÃO DE DIETA NORMOPROTEICA E REPOSIÇÃO DE TRIPTOFANO

- Suplementação de triptofano - OT

- Ingesta de lanche - OK

IX - INTERCORRÊNCIAS NA HORA SEGUINTE: _____

X- LIBERAÇÃO DO VOLUNTÁRIO

O voluntário código 06 foi liberado às 17 h e _____ min do dia 13/3/11.

3. Blocos de Corsi: _____

4. Sequência de dígitos de Hebb: _____

5. Teste de cancelamento de letras de Mesulam: _____

6. Teste de aprendizado auditivo de Rey: _____

7. Teste de aprendizado das figuras de Aggie: _____

ANEXO III

DIETA HIPOPROTEICA

Café da Manhã	2 bananas , ½ copo de suco de laranja. 2 fatias de torrada branca, margarina (com moderação, não é fornecida), geléia de maçã café descafeinado, açúcar (uma colher de chá, não fornecido)
Almoço	alface picado, cenouras cruas, aipo cru, 1 tomate ½ xícara de pepino, azeite e vinagre(1 colher de chá de cada, não são fornecidos) passas (1 pacote), 1 maçã, 1 pêra, 1 choquito, café descafeinado, açúcar(uma colher de chá)
Lanche	passas (1 pacote) 1 choquito
Janta	4 colheres de cebola picada, aipo cru, ½ xícara de brócolis . ½ xícara de cogumelo. ½ xícara de pimentão, azeite (três colheres de chá, não é forn.) ½ copo de suco de laranja. 1 pêra café descafeinado, açúcar (1 colher de chá)

Obs : o voluntário pode não comer algumas coisas que estão na dieta prescrita , o que não pode é acrescentar outros alimentos.