

JORGE RENNER CARDOSO DE ALMEIDA

“Padrões de funcionamento cerebral em voluntários saudáveis antes e após o uso de antidepressivo: estudo de ressonância magnética funcional durante indução emocional através de estimulação visual”

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências
Área de concentração: Psiquiatria
Orientador: Prof. Dr. Geraldo Busatto Filho

São Paulo - 2009

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Almeida, Jorge Renner Cardoso de

Padrões de funcionamento cerebral em voluntários saudáveis antes e após o uso de antidepressivo : estudo de ressonância magnética funcional durante indução emocional através de estimulação visual / Jorge Renner Cardoso de Almeida. -- São Paulo, 2009.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Departamento de Psiquiatria.

Área de concentração: Psiquiatria.

Orientador: Geraldo Busatto Filho.

Descritores: 1.Imagem por ressonância magnética funcional 2.Emoções manifestas 3.Clomipramina 4.Humanos 5.Gânglios da base 6.Sistema límbico

USP/FM/SBD-153/09

Dedicatória

*Per Teresa,
tu mi ispiri a vivere e ad essere*

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Geraldo Busatto Filho, por saber apertar quando preciso e relaxar quando necessário. Pela oportunidade de trabalhar no LIM-21 que coordena com exímio. Pela orientação, amizade, pelas valiosas discussões, ensinamentos e pelos conselhos substanciais durante toda a elaboração deste trabalho. Por ensinar o que poucos mestres ensinam, o pensar crítico.

A Sra. Eliza Fukushima, pela ajuda com documentações, essencial para administrar os diversos obstáculos burocráticos.

A Profa.Dra.Tânia Corrêa de Toledo Ferraz Alves, por dividir dados de seu trabalho que iniciaram meu aprendizado em neuroimagem. Seus conselhos guardo e uso até o presente momento.

Aos colegas do LIM-23 por realizar toda parte relacionada ao ensaio clínico. Em especial ao Prof.Dr.Valentim Gentil, Profa.Dra.Clarice Gorenstein, Profa.Dra.Monica Zilberman, Dr.Elaine Henna, Profa.Dra.Daniela Lobo. Sem vocês não teria conseguido. Não esqueço dos “almoços de quarta”.

Ao Prof.Dr.Edson Amaro pela valiosa orientação na aplicação e desenvolvimento do protocolo de ressonância magnética funcional.

Ao Prof.Dr.Hermano Tavares por permitir o uso do paradigma que desenvolveu durante sua livre docência.

Aos companheiros do protocolo “Sol da Meia Noite”. Angela Barreiros e Antonio Cesário Cruz, sem vocês não teria adquirido dados. Em especial ao Dr.Carlos Toledo Cerqueira, colega, amigo e parceiro na coleta de dados. Não esqueço dos jantares da equipe após os exames.

Aos colegas e amigos do LIM-21 que fazem o ambiente de trabalho estimulante. Em especial ao Prof.Dr.Fabio Duran por me iniciar no SPM e sempre ajudar quando precisei.

Aos professores do Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina do ABC pela sólida formação em psiquiatria recebida. Em especial aos Prof.Dr.Arthur Guerra e Profa.Dra.Cintia Azevedo Marques Périco pela apresentação ao orientador.

Aos Prof.Dr.Rodrigo Bressan, Prof.Dr.Hermano Tavares e Prof.Dr.Beny Lafer pelas questões e críticas levantadas durante o exame de qualificação.

A Profa.Dra.Mary Phillips pela essencial orientação na análise e interpretação dos dados. Aos colegas de Pittsburgh, pelo apoio e

cooperação. Aos amigos Alberto Sardinha, Luciana Barbosa, Daniel e Priscila Prevedello por ajudar a “tocar a bola para frente”.

Aos amigos e colegas da Liga da Gastro que sempre apoiaram e incentivaram minhas escolhas.

Aos meus avós Hilda (*in memorian*) e Eugênio (*in memorian*) por mostrar que para andar basta levantar e por ensinar muito mais do que jogar cartas.

Aos meus avós Cilú e Plínio por mostrar que uma situação sempre tem um lado positivo e por ensinar a paciência necessária para perseverar.

A minha mãe Helena pelo amor incondicional. Ao meu pai Marcos pela liberdade de escolher meu caminho e por sempre apoiar minhas decisões.

A Sonia por estar sempre sorrindo, mesmo nas situações mais complexas.

As minhas irmãs Cassia e Estela, sei que sempre posso contar com vocês.

A irmã Adriana e ao irmão Andre pelo apoio nas horas difíceis.

A minha família e a todos meus amigos que sempre me apoiaram desde o início.

A Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo por ter fornecido toda a infra-estrutura para que o trabalho pudesse ser desenvolvido.

A todos aqueles que diretamente ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

E principalmente, aos voluntários que generosamente ofereceram o seu precioso tempo e participaram neste trabalho, o meu muito obrigado.

“O ótimo é inimigo do bom”

Voltaire (1694-1778)

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2^a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de figuras	xi
Lista de tabelas	xii
Lista de abreviaturas e siglas	xiii
Resumo	xvi
Summary	xix
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Princípios básicos das técnicas de neuroimagem funcional.....	2
1.2. Estudos de neuroimagem funcional durante estimulação emocional em voluntários saudáveis.....	5
1.3. Modelo contemporâneo de processamento emocional em voluntários saudáveis	10
1.4. Neuroimagem funcional e estimulação emocional: o emprego de estímulos visuais do Sistema Internacional de Figuras Afetivas	13
1.5. Estudos de neuroimagem funcional avaliando mudanças de atividade cerebral em resposta à ação dos antidepressivos na vigência de Transtorno Depressivo Maior	18
1.6. Estudos de neuroimagem durante o uso de antidepressivos em voluntários saudáveis: uma área pouco explorada.	22
1.7. Efeito extraterapêutico dos antidepressivos	24
2. OBJETIVOS	27
2.1. Objetivos gerais.....	27
2.2. Objetivos específicos.....	28
3. HIPÓTESES	30
4. MÉTODOS	31
4.1. Seleção de indivíduos	31
4.1.1. Aspectos éticos	31
4.1.2. Recrutamento dos voluntários e pré-seleção	32
4.1.3. Critérios de Inclusão.....	33
4.1.4. Critérios de Exclusão.....	33
4.2. Avaliação da resposta clínica ao tratamento com clomipramina.	35
4.3. Ensaio farmacológico	37
4.3.1. Indivíduos não respondedores ao tratamento com clomipramina	38
4.3.2. Indivíduos respondedores ao tratamento com clomipramina	38
4.4. Procedimentos realizados no presente estudo de RMf	39

4.4.1. Indivíduos não respondedores ao tratamento com clomipramina	39
4.4.2. Indivíduos respondedores ao tratamento com clomipramina	40
4.4.3. Diferenças e semelhanças entre os respondedores e não respondedores em relação ao fluxo no estudo.....	40
4.5. Fluxo geral do estudo	42
4.5.1. Seleção de indivíduos	42
4.5.2. Etapa 1 do ensaio farmacológico	42
4.5.3. Visita de simulação.....	43
4.5.4. Visita I - RMf.....	43
4.5.5. Etapa 3 do ensaio farmacológico	44
4.5.6. Visita II - RMf.....	44
4.6. Paradigma experimental.....	45
4.6.1. Seleção de estímulos visuais a partir do banco de fotografias do IAPS	45
4.6.2. Paradigma de indução emocional por fotografias durante o experimento de RMf	48
4.7. Aquisição dos dados de neuroimagem.....	54
4.8. Análise dos dados	55
4.8.1. Análise de dados comportamentais.....	55
4.8.1.1. Indivíduos sem resposta clínica à clomipramina	55
4.8.1.2. Comparação entre indivíduos com e sem resposta clínica à clomipramina	55
4.8.2. Processamento e análise estatística das imagens	56
4.8.2.1. Análise dos dados de neuroimagem nos indivíduos não respondedores à clomipramina	57
4.8.2.2. Análise dos dados de neuroimagem comparando os indivíduos respondedores e os não respondedores à clomipramina.....	58
4.8.2.3. Análise por regiões de interesse	58
4.8.2.4. Nível de significância estatística.....	59
5. RESULTADOS	60
5.1. Caracterização demográfica da amostra.....	60
5.2. Resultados comportamentais das escalas de avaliação subjetiva durante a visualização de fotografias com conteúdo emocional e neutro ...	62
5.2.1. Indivíduos não-respondedores à clomipramina.....	62
5.2.1.1. Paradigma de Felicidade.....	62
5.2.1.2. Paradigma de Medo	63
5.2.1.3. Paradigma de Raiva	63
5.2.2. Comparação entre os indivíduos respondedores e não-respondedores à clomipramina	65
5.2.2.1. Paradigma de Felicidade.....	65
5.2.2.2. Paradigma de Medo	65
5.2.2.3. Paradigma de Raiva.....	65
5.3. Resultados obtidos na análise da atividade cerebral através de RMf ..	68
5.3.1. Padrões de atividade cerebral durante apresentação de fotografias de conteúdo emocional e neutro em indivíduos não-respondedores à clomipramina	68

5.3.1.1. Paradigma de Felicidade.....	68
5.3.1.2. Paradigma de Medo.....	70
5.3.1.3. Paradigma de Raiva.....	72
5.3.2. Comparação entre indivíduos respondedores e não-respondedores à clomipramina.....	76
5.3.2.1. Paradigma de Felicidade.....	76
5.3.2.2. Paradigma de Medo.....	78
5.3.2.3. Paradigma de Raiva.....	79
6. DISCUSSÃO.....	82
6.1. Achados comportamentais nos indivíduos não respondedores à clomipramina.....	82
6.2. Diferenças dos achados comportamentais nos indivíduos não respondedores e respondedores à clomipramina.....	84
6.3. Achados de neuroimagem nos indivíduos não respondedores à clomipramina.....	86
6.4. Diferenças de achados entre os indivíduos respondedores e não respondedores à clomipramina.....	97
6.5. A escolha da clomipramina.....	104
6.6. Limitações metodológicas.....	106
6.7. Implicações neurofisiológicas e clínicas dos achados.....	111
7. Conclusões.....	113
8. ANEXOS.....	117
Anexo - A.....	118
Anexo - B.....	122
Anexo - C.....	126
Anexo - D.....	130
9. REFERÊNCIAS.....	136
APÊNDICE.....	159

Gracias por visitar este Libro Electrónico

Puedes leer la versión completa de este libro electrónico en diferentes formatos:

- HTML(Gratis / Disponible a todos los usuarios)
- PDF / TXT(Disponible a miembros V.I.P. Los miembros con una membresía básica pueden acceder hasta 5 libros electrónicos en formato PDF/TXT durante el mes.)
- Epub y Mobipocket (Exclusivos para miembros V.I.P.)

Para descargar este libro completo, tan solo seleccione el formato deseado, abajo:

