

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

TESE DE DOUTORADO

**EFETOS AGUDOS DOS ANTIDEPRESSIVOS BUPROPIONA E SERTRALINA NA
EVOCAÇÃO DE MEMÓRIAS EM VOLUNTÁRIOS SAUDÁVEIS**

ANDRÉ FÉRRER CARVALHO

Prof. Dr. Iván António Izquierdo

Prof^a. Dr^a. Márcia Lorena Fagundes Chaves

PORTO ALEGRE

2005

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**EFEITOS AGUDOS DOS ANTIDEPRESSIVOS BUPROPIONA E SERTRALINA NA
EVOCAÇÃO DE MEMÓRIAS EM VOLUNTÁRIOS SAUDÁVEIS**

Autor: André Ferrer Carvalho

Orientador: Prof. Dr. Iván Antonio Izquierdo

Co-Orientadora: Prof^a . Dr^a. Márcia Lorena Fagundes Chaves

TESE DE DOUTORADO

2005

C331e **Carvalho, André Férrer**

Efeitos agudos dos antidepressivos bupropiona e sertralina na evocação de memórias em voluntários saudáveis / André Férrer Carvalho ; orient. Ivan Antônio Izquierdo ; co-orient. Márcia Lorena Fagundes Chaves. – 2005.

98 f. .

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação Medicina: Ciências Médicas. Porto Alegre, BR-RS, 2005.

1. Memória 2. Emoções 3. Bupropiona 4. Sertralina 5. Antidepressivos 6. Monoaminas biogênicas I. Izquierdo, Ivan Antônio II. Chaves, Márcia Lorena Fagundes III. Título.

NLM: WM 171

Para **Juliana, Luis Alberto e Angela,**

Figuras humanas que alegram meu viver

In Memoriam

A meu avô paterno, **João de Oliveira Carvalho**, de quem herdei grande fidelidade pelas virtudes presentes nos meandros da alma humana.

A meu tio, **João José de Melo Carvalho**, cuja vida efêmera foi suficiente para exercer com primor a arte de curar seus pacientes, dentre os quais me incluo.

AGRADECIMENTOS

A aquisição do grau acadêmico de doutor é fruto de longo trajeto, o qual obtivemos êxito em percorrer graças ao imprescindível apoio de diversas pessoas. Dentre essas, gostaria de mencionar:

Professor Manassés Claudino Fonteles, por ter sido o primeiro mestre a me ensinar que em ciência, os meios muitas vezes estão na frente dos fins.

Professor Iván Antonio Izquierdo, por ter me iniciado no desejo de desvendar o funcionamento do cérebro e do comportamento humanos.

Eduardo Daura Ferreira, por ter me introduzido no ensino da boa psiquiatria clínica, que ao lado da ciência é minha grande paixão.

Cristiano André Köhler, bolsista de iniciação científica que me auxiliou nesta tese. Cristiano tornou-se um amigo entranhável.

A Bianca Barea, Bruno Reichman, Pablo Stürmer e Eduardo Pedrini Cruz, estudantes de medicina que participaram da execução deste estudo.

Professora Márcia Lorena Fagundes Chaves, pelas importantes contribuições em todas as fases da presente tese.

A todos, minha eterna e profunda gratidão.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	VI
INTRODUÇÃO	1
1 REVISÃO DA LITERATURA	3
<i>1.1 Conceitos Fundamentais</i>	<i>3</i>
<i>1.2 Mecanismos Modulatórios da Consolidação de Memórias Emocionais de Longa Duração.....</i>	<i>5</i>
1.2.1 Influência dos estados de motivação, ansiedade e estresse	5
1.2.2 A esQUIVA inibitória de uma via: a escolha de uma tarefa onde os mecanismos modulatórios da consolidação são bem estudados	7
1.2.3 Influências Monoaminérgicas	7
1.2.4 Mecanismos Monoaminérgicos Envolvidos na Modulação da Consolidação de Memórias Emocionais em Humanos	10
<i>1.3 Mecanismos Monoaminérgicos Envolvidos na Modulação da Evocação de Memórias Emocionais</i>	<i>13</i>
<i>1.4. Efeitos dos Fármacos Antidepressivos na Memória</i>	<i>13</i>
2 OBJETIVOS	17
3 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	18
4 ARTIGO EM INGLÊS	25
5 VERSÃO EM PORTUGUÊS DO ARTIGO	46
CONCLUSÃO.....	70
ANEXO A: TESTES E ESCALAS UTILIZADOS	71
ANEXO B: TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO	89

LISTA DE ABREVIATURAS

EC	- estímulo condicionado
GABA	- ácido gama-aminobutírico
PKA	- proteína quinase A
MHFG	- 3-metóxi-4-hidroxifenilglicol
PET	- tomografia por emissão de positrons
EI	- esquiiva inibitória
r	- coeficiente de correlação linear de Pearson
5-HT	- 5-Hidroxitriptamina
ANOVA	- análise de variância
SEM	- standard error of the mean
EPM	- erro padrão da média
SD	- standard deviation
DP	- desvio padrão

INTRODUÇÃO

Há muito tempo é sabido que o colorido emocional de um determinado fato ou evento influencia a eficiência das memórias formadas para o mesmo fato ou evento (James, 1890). Tal fato deve ser um atributo notável da evolução que permite com que seres vivos das mais diversas espécies se esquivem de ameaças potencialmente nocivas às suas sobrevivências.

As explicações para esse fato vem sendo alvo de intensa investigação científica desde o século passado (McGaugh, 2000). Experimentos com agonistas e antagonistas farmacológicos implicam claramente que os hormônios e mediadores relacionados ao estresse e ao ânimo, como as monoaminas biogênicas (dopamina, serotonina, norepinefrina e epinefrina), estão envolvidos na modulação das memórias emocionalmente carregadas em todas as suas fases (McGaugh et al, 2002; Izquierdo et al., 2002).

Experimentos em animais de experimentação demonstram que esses mediadores exercem sua modulação em grande parte em uma pequena estrutura do lobo temporal medial, a saber: a amígdala (McGaugh, 2004). Tal estrutura apresenta importantes conexões com outras estruturas cerebrais envolvidas na formação e na evocação das memórias, como o hipocampo e o córtex entorrinal (Izquierdo, 2002).

Experimentos farmacológicos que repliquem essas observações provenientes de várias décadas de pesquisa básica em seres humanos são claramente necessários. Tais investigações são possíveis devido à existência relativamente recente de drogas que agem sobre esses mediadores e que são seguras para administração em humanos.

É importante ressaltar, ainda, que a presente tese pretende discutir os mecanismos bioquímicos envolvidos na modulação que as emoções exercem sobre a memória. O novo formato do “Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas” será seguido. Neste atual dispositivo, a pesquisa científica desenvolvida pelo aluno recebe importância maior, em detrimento das teses magníficas que estavam destinadas a permanecer nas bibliotecas da universidade, longe do alcance imediato das comunidades acadêmicas. Deverá, então, ser composta de sucinta revisão da literatura-pressuposto teórico do objeto de estudo, de artigo original em inglês e de sua versão traduzida e adaptada para a língua portuguesa.

1 REVISÃO DA LITERATURA

1.1 Conceitos Fundamentais

Quando lembramos de algum fato importante de nossas vidas, deve se ter em mente que esta memória não foi formada em algum tempo passado imediatamente em sua forma final. Durante os primeiros minutos ou horas de sua **aquisição**, elas são suscetíveis à interferência por outras memórias, por drogas ou por outros tratamentos (Izquierdo, 1989, Izquierdo, 2002; McGaugh, 1966; McGaugh, 2000). Enquanto que esses processos cerebrais não estiverem concluídos, as memórias são lábeis. O conjunto desses processos e o seu resultado final são denominados de **consolidação**.

Conforme enfatizou James há mais de um século, a única forma de se avaliar uma memória é através da mensuração de sua respectiva **evocação** (James, 1890; Izquierdo, 2002).

As memórias são atualmente classificadas em diversos tipos. Nesta revisão uma importante distinção entre memórias de curta duração e memórias de longo prazo será realizada. Para outras formas de classificação de memórias, o leitor é referido a excelente livro-texto recentemente publicado (Izquierdo, 2002).

Denomina-se memória de trabalho, aquela memória que está presente por poucos segundos, como o tempo necessário para discar um número telefônico. Algumas memórias duram pouco tempo, no máximo seis horas. Tais memórias são chamadas de memória de curta duração. Ao contrário, outras memórias levam, em média, seis horas para serem consolidadas e duram, algumas vezes, muitos anos, ou mesmo, uma vida. Tais memórias são

chamadas de memórias de longa duração. Ambos os tipos de memória requerem uma memória de trabalho operante para serem formadas.

Durante mais de um século, uma questão científica intrigou pesquisadores. Seria a memória de longa duração uma continuação da memória de curta duração ou seriam fenômenos fisiologicamente distintos e paralelos?

Experimentos farmacológicos permitiram resolver essa questão. Ou seja, tratamentos farmacológicos foram capazes de prejudicar um tipo de memória mantendo a outra intacta (Izquierdo et al., 1998a; Izquierdo et al., 1998b). Desta maneira, as memórias de curta e de longa duração apresentam mecanismos distintos e são, portanto, processos separados.

Nas últimas décadas, foram descritos importantes mecanismos bioquímicos moduladores da consolidação de memórias emocionais indutoras de *arousal*¹. A grande maioria dos mecanismos foi descrito em animais de experimentação através de estudos farmacológicos envolvendo a infusão de mediadores endógenos ou agonistas/antagonistas de neuroreceptores cognatos em diversas regiões cerebrais (McGaugh, 2004; Rodrigues et al., 2004).

Apenas recentemente, os mecanismos moduladores da evocação de memórias emocionais começaram a ser alvo de intensa investigação científica (Izquierdo et al., 2002).

¹ Não existe tradução adequada para o termo *arousal* no sentido empregado neste texto. Aqui *arousal* tem o significado de um estado fisiológico de ativação dos mecanismos neuroquímicos do sistema de estresse no momento em que ocorre um fato emocionalmente intrigante, ameaçador, ou de significado importante para o sujeito ou animal

Recentemente, estudos em seres humanos empregando métodos de neuroimagem (Phelps, 2004) e experimentos farmacológicos (McGaugh, 2004) começaram a investigar os mecanismos envolvidos na consolidação de memórias emocionais de longa duração em humanos.

Nas seções seguintes serão abordados com maior relevo os mecanismos monoaminérgicos envolvidos na modulação da consolidação e da evocação de memórias emocionais. Foge ao escopo desta revisão discutir os mecanismos gerais envolvidos na formação e evocação de memórias. Contudo, para o leitor interessado existem livros e revisões importantes sobre esses assuntos (McGaugh, 2000; Izquierdo, 2002; Barros et al., 2003; Izquierdo & McGaugh, 2000).

1.2 Mecanismos Modulatórios da Consolidação de Memórias Emocionais de Longa Duração

1.2.1 Influência dos estados de motivação, ansiedade e estresse

Todos nós sabemos, por experiência própria, que os níveis de alerta, motivação, ansiedade e estresse modulam fortemente as memórias. Há muito tempo é sabido que o alerta, a ansiedade e o estresse são acompanhados de uma reação no organismo (reação de estresse). São liberados diversos hormônios e mediadores, como: a norepinefrina, por terminações nervosas simpáticas; a corticotrofina, pela hipófise anterior; os glucocorticóides pelo córtex adrenal; a epinefrina, pela medula adrenal; e a vasopressina pela hipófise posterior. O nível sérico destas substâncias correlaciona-se com o estado do sujeito. O efeito de todas essas substâncias na fase inicial da consolidação das memórias é de aumentá-la até determinado nível, e, a partir deste, quando a ansiedade se torna intensa diminuí-la. Existe, portanto, um

efeito realmente modulador com uma curva em U invertida, denominada de curva de Yerkes-Dodson, em homenagem aos autores que primeiro a descreveram (Izquierdo, 2002; Cahill & McGaugh, 1998; Richter-Levin, 2004) (Figura 1).

Atualmente, existem várias evidências de que a amígdala cerebral, e mais especificamente, seu núcleo basolateral, é responsável pelos efeitos modulatórios que as experiências emocionais indutoras *arousal* exercem na fase inicial da consolidação de memórias (Cahill & McGaugh, 1988; McGaugh, 2004). Esse efeito modulatório é realizado através de ricas conexões diretas ou indiretas com áreas cerebrais envolvidas na fisiologia da memória, como o córtex entorrinal, o hipocampo e o núcleo caudado (McGaugh et al., 2002). Essas conexões são responsáveis por diferentes tipos de aprendizado (McDonald & White, 1993; Packard & McGaugh, 1992).



Figura 1: Curva de Yerkes-Dodson. Os eixos verticais representam o nível de consolidação ou de evocação; o eixo horizontal mostra o nível de motivação/atenção ou os níveis de ativação monoaminérgica após sua administração ou liberação endógena. As funções mnemônicas requerem um nível “ótimo” de ansiedade, mas falham se esse nível for demasiadamente alto ou baixo.

1.2.2 A esquiiva inibitória de uma via: a escolha de uma tarefa onde os mecanismos modulatórios da consolidação são bem estudados

A esquiiva inibitória de uma via é uma tarefa simples empregada em neurociências e que permite estudar em detalhe os mecanismos envolvidos na consolidação das memórias emocionais de longo prazo. É uma tarefa de medo condicionado, onde um estímulo condicionado (EC) é pareado com um estímulo incondicionado (EI). Usualmente, durante o treino, o animal é exposto ao EC que é uma plataforma. Ao descer da plataforma o animal recebe o EI, que normalmente um choque leve em suas patas. O animal então é testado apenas na presença do EC. O roedor geralmente aprende a tarefa, permanecendo na plataforma para evitar o suposto choque. O tempo em que o animal permanece na plataforma evitando o choque é mensurado (em segundos), sendo a medida do grau de aprendizagem. Detalhes maiores do procedimento experimental encontram-se disponíveis em outras fontes (Izquierdo, 1989; Izquierdo et al., 2002).

Tal tarefa possibilitou importantes descobertas nos efeitos que os hormônios e mediadores do estresse exercem nas diversas fases da consolidação das memórias, bem como a localização precisa das estruturas cerebrais envolvidas. Experimentos farmacológicos, onde os mensageiros ou agonistas/antagonistas de seus neuroreceptores cognatos são infundidos pós-treino em diferentes áreas cerebrais, tornaram possíveis tais descobertas. A discussão abaixo se refere aos dados provenientes de várias décadas de estudo utilizando a esquiiva inibitória em roedores, a não ser que seja especificado de outra forma.

1.2.3 Influências Monoaminérgicas

O fato de que lesões da *stria terminalis*, uma importante via eferente da amígdala impede o efeito estimulador da administração sistêmica de epinefrina na consolidação das

memórias na esQUIVA inibitória (Liang & McGaugh, 1983) formaram as primeiras evidências de que as conexões da amígdala com outras regiões cerebrais seriam necessárias para a expressão do efeito adrenérgico na consolidação de memórias motivadas pelo medo. Essas evidências iniciais foram corroboradas pela observação de que lesões da amígdala basolateral impedem o mesmo efeito descrito acima (Cahill & McGaugh, 1990).

Estudos farmacológicos posteriores demonstraram que a infusão de agonistas dos receptores β -adrenérgicos ou de norepinefrina na amígdala melhoram o desempenho de ratos na memória de longo prazo na esQUIVA inibitória (Ferry & McGaugh, 1999a; Izquierdo et al., 1992). Propranolol, um antagonista β -adrenérgico, quando infundido na amígdala exerce efeito impeditivo na memória emocional de longo prazo (Liang et al., 1986).

Os receptores α -adrenérgicos também influenciam a consolidação da memória de longo prazo através de efeitos na amígdala, de tal forma que a estimulação de receptores α_1 e o antagonismo de receptores α_2 estimulam a memória (Ferry et al., 1999b). O efeito dos receptores α_1 provavelmente depende da interação com β -adrenoreceptores (McGaugh, 2004). Provavelmente, os efeitos modulatórios que a norepinefrina exerce na memória requerem receptores β -adrenérgicos presentes na amígdala e acoplados à adenilato ciclase (Liang et al., 1995).

A via β -adrenérgica da amígdala parece explicar em parte efeitos modulatórios de outras vias que influenciam a memória emocional de longo prazo, como a GABAérgica e a peptidérgica opióide (Hatfield et al., 1999; McGaugh et al., 1988; McGaugh, 2004). Assim, a neurotransmissão noradrenérgica intra-amigdaliana pode ser uma via convergente final de alguns sistemas modulatórios da memória emocional de longo prazo.

Em menor grau, os receptores noradrenérgicos do tipo β exercem efeitos modulatórios na região CA1 do hipocampo e no córtex entorrinal (Izquierdo et al., 1999; Izquierdo, 2002).

Nas fases iniciais da consolidação, receptores serotoninérgicos do tipo 1A e dopaminérgicos do tipo D1 modulam a memória de longo prazo no córtex entorrinal. A ativação destes receptores não exerce efeitos no hipocampo, na amígdala e no córtex parietal (Izquierdo et al., 1999; Izquierdo & McGaugh, 2000). Os receptores dopaminérgicos D1 estimulam, enquanto que os receptores serotoninérgicos do tipo 1A inibem a formação inicial das memórias de longo prazo (Izquierdo & McGaugh, 2000). Os efeitos descritos para os β -adrenoreceptores, os receptores D1 e os receptores 5-HT_{1A} podem ser justificados pela atividade diferencial em relação à adenilato ciclase e, conseqüentemente à modulação da atividade enzimática da proteína quinase A (PKA) (Vianna et al., 2000).

Há uma segunda fase modulatória da consolidação das memórias de longo prazo que ocorre entre 3 e 6 horas após o treino, correspondente ao segundo pico de atividade enzimática da PKA (Izquierdo & McGaugh, 2000; Vianna et al., 2000). A modulação nesta segunda fase é menos complexa e independe da amígdala. Receptores dopaminérgicos D1 e adrenérgicos β estimulam, enquanto que receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A} inibem a consolidação final de memórias de longo prazo no córtex parietal posterior e no córtex entorrinal (Izquierdo et al., 1999; Izquierdo, 2002; Izquierdo & McGaugh, 2000).

Em suma, na tarefa da esQUIVA inibitória de uma via, receptores dopaminérgicos D1 e adrenérgicos β estimulam, enquanto que receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A} inibem a

consolidação de memória de longa duração em duas fases distintas e em regiões cerebrais específicas.

1.2.4 Mecanismos Monoaminérgicos Envolvidos na Modulação da Consolidação de Memórias Emocionais em Humanos

Os resultados obtidos em animais de experimentação descritos acima fornecem evidências consideráveis de que as monoaminas biogênicas liberadas em situações de estresse influenciam a formação de memórias emocionais de longo prazo, e que esta influência é mediada pela ativação da amígdala.

Ensaio farmacológico apontam para o envolvimento das monoaminas biogênicas na modulação da formação de memórias emocionais em seres humanos. A administração de anfetamina, tanto antes quanto depois do aprendizado de uma lista de palavras, aumenta a memória de longo prazo em humanos (Soetens et al., 1993; Soetens et al., 1995). A administração oral do antagonista β -adrenérgico, propranolol, antes que sujeitos saudáveis assistissem a uma apresentação de figuras indutoras de *arousal* e seguidos de um componente verbal, bloqueou os efeitos que a emoção exerce sobre o aprendizado de longo prazo (Cahill et al., 1994). A administração sistêmica de adrenalina ou a aplicação de estresse térmico (que induz a liberação de epinefrina) em seres humanos, após a visualização de figuras indutoras de *arousal* aumentou a memória de longo prazo dos sujeitos em relação aos slides emocionalmente carregados (Cahill & Alkire, 2003b; Cahill et al., 2003c). Efeitos similares foram descritos pela administração do antagonista α_2 -adrenérgico ioimbina em seres humanos que age estimulando a liberação de norepinefrina, e em menor grau agindo sobre os sistemas serotoninérgico e dopaminérgico. Tais efeitos correlacionam-se com os níveis séricos de 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (MHFG), um metabólito de norepinefrina, mensurado

durante o aprendizado. Esses tratamentos influenciam a consolidação apenas da parte emocional de uma história aprendida uma semana antes e testada em um teste 'surpresa' de memória (O'Carroll et al., 1999; Southwick et al., 2002). Recentemente, foi demonstrado que a amnésia retrógrada que as emoções por vezes exercem é também dependente da ativação de receptores β -adrenérgicos na amígdala (Strange et al., 2003).

A modulação da consolidação de memórias emocionais em humanos parece depender também da integridade da amígdala. Pacientes com lesões cerebrais que abrangem a amígdala bilateralmente apresentam um impedimento do efeito modulatório que as emoções exercem na formação de memórias declarativas de longo prazo (Adolphs et al., 1997; Cahill et al., 1995). Estudos que envolvem pacientes com lesões do lobo temporal que atingem a amígdala unilateralmente, também apresentam resultados similares (Frank & Tomaz, 2003). Estudos com paradigmas modernos de neuroimagem também apontam na direção de um envolvimento da amígdala como uma estrutura crucialmente envolvida no efeito que a emoção exerce na formação de memórias. A atividade da amígdala medida por tomografia de emissão de positrons (PET) enquanto sujeitos assistiam a uma apresentação de figuras indutoras de *arousal* correlacionou-se fortemente ($r = 0.93$) com a evocação dos filmes três semanas depois (Cahill et al., 1996). A valência do estímulo emocional não parece ser crítica para a ativação da amígdala (Anderson et al., 2003; Hamann et al., 1999). Estudos utilizando ressonância magnética funcional (RMf) obtiveram resultados semelhantes. Por exemplo, a memória para uma série de cenas emocionalmente carregadas, testadas três semanas após, correlacionou-se fortemente com a ativação da amígdala (Canli et al., 2000; Phelps, 2004). Evidências recentes apontam também para um efeito de gênero importante na formação de memórias emocionais de longo prazo. Homens ativam preferencialmente a amígdala direita, enquanto mulheres ativam a esquerda

(Cahill et al., 2004; Cahill, 2003a). Apesar de iniciais, essas evidências de um papel do sexo na consolidação de memórias emocionais devem ser levadas em consideração no desenho de estudos posteriores que testem os efeitos de drogas na modulação emocional das memórias.

Recentemente, experimentos com PET demonstram, de maneira consistente com estudos anteriores em animais de experimentação, que a atividade da amígdala correlaciona-se fortemente com a atividade do complexo hipocampal durante a consolidação de memórias emocionalmente carregadas (Kilpatrick & Cahill, 2003; Hamann et al., 1999; Dolcos et al., 2004b).

No momento do aprendizado de uma memória emocional, dois aspectos são importantes: a valência afetiva da informação e o grau de ativação fisiológica induzido pelo material no momento do aprendizado (*arousal*). Estudos recentes demonstram que há duas redes cerebrais distintas que cobrem esses dois aspectos do aprendizado emocional, a saber: (1) um via dependente de interações entre o córtex pré-frontal e o hipocampo é responsável pela valência e (2) uma via resultante da conexão entre a amígdala e o hipocampo é responsável pelos efeitos de *arousal*. O grau de ativação dessas vias correlaciona-se com a evocação posterior de um material emocional aprendido anteriormente. (Kensinger & Corkin, 2004; Dolcos et al., 2004a).

Assim, os resultados de estudos em seres humanos utilizando ensaios farmacológicos e paradigmas de neuroimagem confirmam em sua maioria resultados obtidos em animais de experimentação. Ou seja, a consolidação de memórias emocionais é altamente dependente da neurotransmissão monoaminérgica e envolve a amígdala e suas extensas conexões com outras áreas cerebrais fisiologicamente envolvidas na memória.

1.3 Mecanismos Monoaminérgicos Envolvidos na Modulação da Evocação de Memórias Emocionais

A evocação é a única maneira de se avaliar a memória (James, 1890) e é, portanto, essencial para a sobrevivência dos indivíduos (Pavlov, 1960). As informações acerca dos mecanismos bioquímicos específicos envolvidos na evocação das memórias apenas recentemente vêm sendo investigadas (Barros et al., 2003). Na EI, após 24h as memórias de longo prazo já estão formadas. Em uma série de experimentos, foi demonstrado através da infusão de agonistas e antagonistas de neuroreceptores monoaminérgicos 10 min antes da sessão de treino em diferentes regiões cerebrais que receptores dopaminérgicos D1 e adrenérgicos β estimulam, enquanto que receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A} inibem a evocação de memórias emocionais de longo prazo em roedores (aprendidas 24 h antes na EI de uma via) (Barros et al., 2001). Tais efeitos ocorrem de modo específico em diferentes áreas cerebrais (Quadro 1). Os efeitos desses receptores parecem depender da ação diferencial que eles possuem frente à ativação/inibição da enzima PKA, que é requerida na evocação de memórias de longo prazo (Barros et al., 2000; Szapiro et al., 2000).

1.4. Efeitos dos Fármacos Antidepressivos na Memória

Os fármacos antidepressivos atuam no sistema nervoso central através do aumento da neurotransmissão monoaminérgica que, em última análise, e de forma lenta modulam a expressão de diversos genes, resultando em uma ação antidepressiva que usualmente leva algumas semanas para ser notada clinicamente (Reid & Stewart, 2001).

Recentemente, ratos com 3 meses de idade foram treinados na tarefa da EI de uma via. Imediatamente antes do teste, receberam tratamento agudo oral com um inibidor seletivo de recaptura de serotonina (sertralina) ou com um inibidor dual de recaptura

Vias dopaminérgicas agindo sobre receptores D1
<ul style="list-style-type: none"> • Facilitam a formação da memória de curta duração na região CA1 do hipocampo e no córtex entorrinal e córtex parietal; • Facilitam a formação da memória de longa duração por ações sobre CA1 do hipocampo, córtex entorrinal e córtex parietal. Estes efeitos são exercidos durante as primeiras 6 horas depois da aquisição no córtex entorrinal, e entre 3 e 6 horas depois da aquisição no hipocampo e no córtex parietal; • Facilitam a evocação agindo simultaneamente sobre CA1, córtex entorrinal, córtex parietal e córtex cingulado anterior.
Vias noradrenérgicas agindo sobre receptores β
<ul style="list-style-type: none"> • Facilitam a formação da memória de curta duração agindo sobre a região CA1 do hipocampo; • Facilitam a formação de memória de longa duração por ação sobre CA1 e sobre córtex parietal imediatamente depois da aquisição, e novamente 3-6 horas mais tarde. Também agem sobre o córtex entorrinal desde o momento da aquisição até 3-6 horas mais tarde; • Facilitam a evocação agindo de modo simultâneo sobre CA1, córtex entorrinal, córtex parietal e córtex cingulado anterior.
Vias serotoninérgicas agindo sobre receptores 5-HT_{1A}
<ul style="list-style-type: none"> • Facilitam a formação da memória de curta duração agindo sobre CA1, ao mesmo tempo inibem pela ação no córtex entorrinal; • Inibem a formação da memória de longa duração por ação sobre CA1 e sobre córtex parietal imediatamente depois da aquisição, e novamente 3-6 horas mais tarde. Também o fazem por uma ação sobre o córtex entorrinal desde o momento da aquisição até 6 horas mais tarde; • Inibem a evocação agindo simultaneamente sobre CA1, córtex entorrinal, córtex parietal e córtex cingulado anterior.

Quadro 1: Neuroreceptores monoaminérgicos moduladores da memória: áreas cerebrais e tempo de ação. Adaptado de Izquierdo, I. A modulação das memórias: influência dos estados do nível de alerta, do nível de ansiedade e do estado de ânimo. In: Izquierdo I (Ed.), *Memória*, Porto Alegre: Artmed, 2002, pp. 62-71.

de norepinefrina e dopamina (bupropiona). Os testes ocorreram entre um dia e 19 meses após o treino; ou seja, quando os ratos tinham entre 3 e 22 meses de idade. Em todos os tempos testados, ambos os antidepressivos melhoraram o desempenho dos ratos na tarefa. Ou seja, o tratamento agudo com os antidepressivos bupropiona e sertralina modulam a evocação de memórias de longo prazo de até 19 meses de duração em roedores (Barros et al., 2002).

Em uma outra série de experimentos, foi demonstrado que o antidepressivo fenelzina, inibidor da monoamina oxidase, melhora o desempenho de ratos na tarefa da EI de uma via. Em contrapartida, o mesmo antidepressivo piorou a retenção de memória de ratos em uma tarefa de memória espacial (Parent et al., 1999). Tais dados sugerem que os efeitos dos antidepressivos na memória dependem do tipo de tarefa estudado.

Em um estudo recente, o tratamento agudo com o antidepressivo, inibidor seletivo de recaptação de noradrenalina, reboxetina, em doses de 4 ou 8 mg, fornecido no momento da aquisição da memória em seres humanos, piorou o desempenho de voluntários saudáveis testados uma semana depois do aprendizado em um teste ‘surpresa’ de memória (Papps et al., 2002). Os voluntários apresentaram uma melhora da evocação da fase intermediária emocional da estória, aprendida uma semana antes. O mesmo antidepressivo, fornecido agudamente a voluntários normais, na dose de 4 mg, melhorou o desempenho em um teste ‘surpresa’ de reconhecimento de faces com diferentes conteúdos afetivos (Harmer et al., 2003).

Assim, o efeito agudo dos fármacos antidepressivos na formação e na evocação de memórias em seres humanos é controverso e necessita de investigação científica. No presente

trabalho, foram verificados os efeitos agudos da bupropiona e da sertralina na evocação de memórias emocionais de longo prazo em sujeitos saudáveis.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Avaliar os efeitos agudos da bupropiona e da sertralina na evocação de memórias emocionais de longo prazo em voluntários saudáveis em um estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo.

2.2 Específicos

Determinar os efeitos agudos da bupropiona e da sertralina na evocação de uma estória emocional indutora de *arousal* apresentada aos voluntários uma semana antes do teste.

Testar os efeitos do tratamento agudo com bupropiona e sertralina na evocação de memórias autobiográficas específicas relacionadas a palavras com diferentes valências afetivas (positiva e negativa) apresentadas aos participantes deste estudo.

Verificar os efeitos desses fármacos no tempo (latência) para a evocação de memórias autobiográficas, após a apresentação de palavras com diferentes valências afetivas em voluntários saudáveis.

3 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADOLPHS, R.; CAHILL, L.; SCHUL, R.; BABINSKY, R. (1997). Impaired declarative memory for emotional material following bilateral amygdala damage in humans. *Learn. Mem.* 4: 291-300.

ANDERSON, A.K.; CHRISTOFF, K.; STAPPEN, I.; PANITZ, D.; GHAHREMANI, D.G.; GLOVER, G. et al. (2003). Dissociated neural representations of intensity and valence in human olfaction. *Nat. Neurosci.* 6: 196-202.

BARROS, D.M.; IZQUIERDO, L.A., MELLO E SOUZA, T.; ARDENGHI, P.G.; PEREIRA, P.; MEDINA, J.H. et al. (2000). Molecular signalling pathways in the cerebral cortex are required for retrieval of one-trial avoidance learning in rats. *Behav. Brain Res.* 114: 183-192.

BARROS, D.M.; IZQUIERDO, L.A.; MEDINA, J.H.; IZQUIERDO, I. (2002). Bupropion and sertraline enhance retrieval of recent and remote long-term memory in rats. *Behav. Pharmacol.* 13: 215-220.

BARROS, D.M.; IZQUIERDO, L.A.; MEDINA, J.H.; IZQUIERDO, I. (2003). Pharmacological findings contribute to the understanding of the main physiological mechanisms of memory retrieval. *Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord.* 2: 81-94.

BARROS, D.M.; MELLO E SOUZA, T.; SILVA, T.L.D.S.; CHOI, H.; AGUZZOLI, A.; MADCHE, C. et al. (2001). Simultaneous modulation of retrieval by dopaminergic D(1), beta-noradrenergic, serotonergic-1A and cholinergic muscarinic receptors in cortical structures of the rat. *Behav. Brain Res.* 124: 1-7.

CAHILL, L. (2003a). Sex-related influences on the neurobiology of emotionally influenced memory. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 985: 163-173.

CAHILL, L.; ALKIRE, M.T. (2003b). Epinephrine enhancement of human memory consolidation: interaction with arousal at encoding. *Neurobiol. Learn. Mem.* 79: 194-198.

CAHILL, L.; BABINSKY, R.; MARKOWITSCH, H.J.; MCGAUGH, J.L. (1995). The amygdala and emotional memory. *Nature* 377: 295-296.

CAHILL, L.; GORSKI, L.; LE, K. (2003c). Enhanced human memory consolidation with post-learning stress: interaction with the degree of arousal at encoding. *Learn. Mem.* 10: 270-274.

CAHILL, L.; HAIER, R.J.; FALLON, J.; ALKIRE, M.T.; TANG, C.; KEATOR, D. et al. (1996). Amygdala activity at encoding correlated with long-term, free recall of emotional information. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 93: 8016-8021.

CAHILL, L.; MCGAUGH, J.L. (1990). Amygdaloid complex lesions differentially affect retention of tasks using appetitive and aversive reinforcement. *Behav. Neurosci.* 104: 532-543.

CAHILL, L.; MCGAUGH, J.L. (1998). Mechanisms of emotional arousal and lasting declarative memory. *Trends Neurosci.* 21: 294-299.

CAHILL, L.; PRINS, B.; WEBER, M.; MCGAUGH, J.L. (1994). Beta-adrenergic activation and memory for emotional events. *Nature* 371: 702-704.

CAHILL, L.; UNCAPHER, M.; KILPATRICK, L.; ALKIRE, M.T.; & TURNER, J. (2004). Sex-related hemispheric lateralization of amygdala function in emotionally influenced memory: an fMRI investigation. *Learn. Mem.* 11: 261-266.

CANLI, T.; ZHAO, Z.; BREWER, J.; GABRIELI, J.D.; CAHILL, L. (2000). Event-related activation in the human amygdala associates with later memory for individual emotional experience. *J. Neurosci.* 20: RC99.

DOLCOS, F.; LABAR, K.S.; CABEZA, R. (2004a). Dissociable effects of arousal and valence on prefrontal activity indexing emotional evaluation and subsequent memory: an event-related fMRI study. *Neuroimage.* 23: 64-74.

DOLCOS, F.; LABAR, K.S.; CABEZA, R. (2004b). Interaction between the amygdala and the medial temporal lobe memory system predicts better memory for emotional events. *Neuron* 42: 855-863.

EDITH, F.J.; TOMAZ, C. (2003). Lateralized impairment of the emotional enhancement of verbal memory in patients with amygdala-hippocampus lesion. *Brain Cogn.* 52: 223-230.

FERRY, B.; MCGAUGH, J.L. (1999a). Clenbuterol administration into the basolateral amygdala post-training enhances retention in an inhibitory avoidance task. *Neurobiol. Learn. Mem.* 72: 8-12.

FERRY, B.; ROOZENDAAL, B.; MCGAUGH, J.L. (1999b). Basolateral amygdala noradrenergic influences on memory storage are mediated by an interaction between beta- and alpha1-adrenoceptors. *J. Neurosci.* 19: 5119-5123.

HAMANN, S.B.; ELY, T.D.; GRAFTON, S.T.; KILTS, C.D. (1999). Amygdala activity related to enhanced memory for pleasant and aversive stimuli. *Nat. Neurosci.* 2: 289-293.

HARMER, C.J.; HILL, S.A.; TAYLOR, M.J.; COWEN, P.J.; GOODWIN, G.M. (2003). Toward a neuropsychological theory of antidepressant drug action: increase in positive emotional bias after potentiation of norepinephrine activity. *Am. J. Psychiatry* 160: 990-992.

HATFIELD, T.; SPANIS, C.; MCGAUGH, J.L. (1999). Response of amygdalar norepinephrine to footshock and GABAergic drugs using in vivo microdialysis and HPLC. *Brain Res.* 835: 340-345.

IZQUIERDO, I. (1989). Mechanism of action of scopolamine as an amnestic. *Trends Pharmacol. Sci.* 10: 175-177.

IZQUIERDO, I.; BARROS, D.M.; MELLO E SOUZA, T.; DE SOUZA, M.M.; IZQUIERDO, L.A.; MEDINA, J.H. (1998a). Mechanisms for memory types differ. *Nature* 393: 635-636.

IZQUIERDO, I.; DA CUNHA, C.; ROSAT, R.; JERUSALINSKY, D.; FERREIRA, M.B.; MEDINA, J.H. (1992). Neurotransmitter receptors involved in post-training memory processing by the amygdala, medial septum, and hippocampus of the rat. *Behav. Neural Biol.* 58: 16-26.

IZQUIERDO, I.; IZQUIERDO, L.A.; BARROS, D.M.; MELLO E SOUZA, T.; DE SOUZA, M.M.; QUEVEDO, J. et al. (1998b). Differential involvement of cortical receptor mechanisms in working, short-term and long-term memory. *Behav. Pharmacol.* 9: 421-427.

IZQUIERDO, I.; MCGAUGH, J.L. (2000). Behavioural pharmacology and its contribution to the molecular basis of memory consolidation. *Behav. Pharmacol.* 11: 517-534.

IZQUIERDO, I.; MEDINA, J.H.; VIANNA, M.R.; IZQUIERDO, L.A.; BARROS, D.M. (1999). Separate mechanisms for short- and long-term memory. *Behav. Brain Res.* 103: 1-11.

IZQUIERDO, I.; VIANNA, M.R.; IZQUIERDO, L.A.; BARROS, D.M.; SZAPIRO, G.; COITINHO, A.S. et al. (2002). Memory retrieval and its lasting consequences. *Neurotox. Res.* 4: 573-593.

JAMES, W. (1890). *The principles of psychology*. New York: Holt, 1890.

KENSINGER, E.A.; CORKIN, S. (2004). Two routes to emotional memory: distinct neural processes for valence and arousal. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 101: 3310-3315.

KILPATRICK, L.; CAHILL, L. (2003). Amygdala modulation of parahippocampal and frontal regions during emotionally influenced memory storage. *Neuroimage.* 20: 2091-2099.

LIANG, K.C.; CHEN, L.L.; HUANG, T.E. (1995). The role of amygdala norepinephrine in memory formation: involvement in the memory enhancing effect of peripheral epinephrine. *Chin. J. Physiol.* 38: 81-91.

LIANG, K.C.; JULER, R.G.; MCGAUGH, J.L. (1986). Modulating effects of posttraining epinephrine on memory: involvement of the amygdala noradrenergic system. *Brain Res.* 368: 125-133.

LIANG, K.C.; MCGAUGH, J.L. (1983). Lesions of the stria terminalis attenuate the enhancing effect of post-training epinephrine on retention of an inhibitory avoidance response. *Behav. Brain Res.* 9: 49-58.

MCDONALD, R.J.; WHITE, N.M. (1993). A triple dissociation of memory systems: hippocampus, amygdala, and dorsal striatum. *Behav. Neurosci.* 107: 3-22.

MCGAUGH, J.L. (1966). Time-dependent processes in memory storage. *Science* 153: 1351-1358.

MCGAUGH, J.L. (2000). Memory--a century of consolidation. *Science* 287: 248-251.

MCGAUGH, J.L. (2004). The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. *Annu. Rev. Neurosci.* 27: 1-28.

MCGAUGH, J.L.; INTROINI-COLLISON, I.B.; NAGAHARA, A.H. (1988). Memory-enhancing effects of posttraining naloxone: involvement of beta-noradrenergic influences in the amygdaloid complex. *Brain Res.* 446: 37-49.

MCGAUGH, J.L.; MCINTYRE, C.K.; POWER, A.E. (2002). Amygdala modulation of memory consolidation: interaction with other brain systems. *Neurobiol. Learn. Mem.* 78: 539-552.

O'CARROLL, R.E.; DRYSDALE, E.; CAHILL, L.; SHAJAHAN, P.; EBMEIER, K.P. (1999). Stimulation of the noradrenergic system enhances and blockade reduces memory for emotional material in man. *Psychol. Med.* 29: 1083-1088.

PACKARD, M.G.; MCGAUGH, J.L. (1992). Double dissociation of fornix and caudate nucleus lesions on acquisition of two water maze tasks: further evidence for multiple memory systems. *Behav. Neurosci.* 106: 439-446.

PAPPS, B.P.; SHAJAHAN, P.M.; EBMEIER, K.P.; O'CARROLL, R.E. (2002). The effects of noradrenergic re-uptake inhibition on memory encoding in man. *Psychopharmacology (Berl)* 159: 311-318.

PARENT, M.B.; HABIB, M.K.; BAKER, G.B. (1999). Task-dependent effects of the antidepressant/antipanic drug phenelzine on memory. *Psychopharmacology (Berl)* 142: 280-288.

PAVLOV, I.P. (1960). *Conditioned reflexes*. New York: Dover, 1960.

PHELPS, E.A. (2004). Human emotion and memory: interactions of the amygdala and hippocampal complex. *Curr. Opin. Neurobiol.* 14: 198-202.

REID, I.C.; STEWART, C.A. (2001). How antidepressants work: new perspectives on the pathophysiology of depressive disorder. *Br. J. Psychiatry* 178: 299-303.

RICHTER-LEVIN, G. (2004). The amygdala, the hippocampus, and emotional modulation of memory. *Neuroscientist.* 10: 31-39.

RODRIGUES, S.M.; SCHAFE, G.E.; LEDOUX, J.E. (2004). Molecular mechanisms underlying emotional learning and memory in the lateral amygdala. *Neuron* 44: 75-91.

SOETENS, E.; CASAER, S.; D'HOOGHE, R.; HUETING, J.E. (1995). Effect of amphetamine on long-term retention of verbal material. *Psychopharmacology (Berl)* 119: 155-162.

SOETENS, E.; D'HOOGHE, R.; HUETING, J.E. (1993). Amphetamine enhances human-memory consolidation. *Neurosci. Lett.* 161: 9-12.

SOUTHWICK, S.M.; DAVIS, M.; HORNER, B.; CAHILL, L.; MORGAN, C.A.; GOLD, P.E. et al. (2002). Relationship of enhanced norepinephrine activity during memory consolidation to enhanced long-term memory in humans. *Am. J. Psychiatry* 159: 1420-1422.

STRANGE, B.A.; HURLEMANN, R.; DOLAN, R.J. (2003). An emotion-induced retrograde amnesia in humans is amygdala- and beta-adrenergic-dependent. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 100: 13626-13631.

SZAPIRO, G.; IZQUIERDO, L.A.; ALONSO, M.; BARROS, D.; PARATCHA, G.; ARDENGHI, P. et al. (2000). Participation of hippocampal metabotropic glutamate receptors, protein kinase A and mitogen-activated protein kinases in memory retrieval. *Neuroscience* 99: 1-5.

VIANNA, M.R.; IZQUIERDO, L.A.; BARROS, D.M.; ARDENGHI, P.; PEREIRA, P.; RODRIGUES, C. et al. (2000). Differential role of hippocampal cAMP-dependent protein kinase in short- and long-term memory. *Neurochem. Res.* 25: 621-626.

ARTIGO EM INGLÊS

**ACUTE TREATMENT WITH THE ANTIDEPRESSANTS BUPROPION AND
SERTRALINE DOES NOT INFLUENCE MEMORY RETRIEVAL IN MAN**

André F. Carvalho, MD^{1,*}; Cristiano A. Köhler^{1,2}; Eduardo P. Cruz¹; Pablo L. Stürmer¹;
Bruno P. Reichman¹; Bianca M. Barea¹; Iván Izquierdo, MD, PhD²; Márcia L. F. Chaves,
MD, PhD³

- 1) Department of Biochemistry, Memory Center, Basic Health Sciences Institute, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil
- 2) Memory Center, Institute of Biomedical Research, Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, RS, Brazil.
- 3) Neurology Service, Department of Internal Medicine, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil.

*) Corresponding author:

André F. Carvalho, Centro de Memória, Departamento de Bioquímica, Centro de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Address: Rua Ramiro Barcelos, 2600 - Anexo, Porto Alegre, RS, Brasil, 90035-003.

Phone: +55 (51) 33165531

Fax: +55 (51) 33165540

E-mail: andrefc7@terra.com.br

**Accepted for publication in the European Archives of Psychiatry and Clinical
Neuroscience**

ABSTRACT

Objective. Several evidences implicate that monoamines play a modulatory role in the brain mechanisms underlying encoding and retrieval of emotional memories. Recent experiments demonstrate that acute monoaminergic potentiation with the antidepressants bupropion or sertraline enhance the retrieval of long-term emotional memory in rodents. In the present study, we tested the hypothesis that acute monoaminergic re-uptake inhibition with these antidepressants might enhance retrieval of emotional memory in man.

Methods. The central monoaminergic system was stimulated with either bupropion or sertraline in a double-blind, randomized, placebo-controlled design with 105 healthy adult subjects divided in three groups (placebo, 150 mg-bupropion and 50 mg-sertraline). Memory was evaluated with a ‘surprise’ memory test 7 days after the presentation of an emotional story and with a word-cued autobiographical memory test.

Results. 99 volunteers completed the experimental procedures. Contrasting to our prediction, we found no memory enhancing effect for neither drug in both memory tests. All groups showed the expected heightened memory performance to the middle ‘emotive’ phase of the story.

Conclusion. Stimulation of the central monoaminergic system with the antidepressants bupropion and sertraline did not enhance the retrieval of long-term emotional memories in man.

Keywords: memory; emotions; bupropion; sertraline; biogenic monoamines

INTRODUCTION

A large body of animal literature implicates the neurobiological processes involved in the stress response in the modulation of memory to emotional events (McGaugh, 2004). The monoaminergic stress system is one of a number of neurobiological systems believed to play a role in the complex array of mediators involved in this process. These evidences suggest that the response to stress may either enhance or impair memory for stimuli that either elicit the stress response or occur concomitantly to that physiological reaction. Studies have repeatedly found that post-training injections of substances that are released during and immediately after the training event modulate retention of the training session at different training-test intervals (Gold & Van Buskirk, 1975; Introini-Collision, 1986). A model from these observations has been proposed in which hormones and neurotransmitters systems interact to regulate memory consolidation for emotionally arousing events (McGaugh, 2004). The model postulates that following an emotional stimulus, the body releases stress hormones which activate a central noradrenergic system that projects to the amygdala. The activated noradrenergic pathway within the amygdala influences the storage of memories in other brain regions involved in long-term memory. Additional evidences also implicate that activation of dopaminergic D1/D5 (Bernabeu et al., 1997) and 5-HT_{1A} (Izquierdo et al., 1998) receptors modulate the consolidation of long-term emotional memory.

Studies of human declarative memory for emotional material during pharmacological manipulation of biogenic monoamines are necessary to determine the degree to which those animal findings apply to humans. Cahill and coworkers reported that blocking the adrenergic system using the β -adrenergic antagonist propranolol impaired memory for an emotional 11-slide story presentation (Cahill et al., 1994). In these memory studies, subjects do not know that the aim of the study is to test their memory, until they return 7 days later and respond a

‘surprise’ multiple-choice recognition memory test to the story presented one week before. Typically, the healthy volunteers display a peak memory performance to the emotional components of the story (Cahill et al., 1994; O’Carroll et al., 1999; Papps et al., 2002; Quevedo et al., 2003; Southwick et al., 2002). This paradigm was employed in subsequent studies with minor modifications. These studies suggest that activation of the central adrenergic system specifically enhance memory for the emotionally arousing phase of the story (Cahill et al., 1994). Conversely, acute noradrenergic re-uptake inhibition with the antidepressant reboxetine at the time of encoding worsened memory performance, while the subjects continued to display the heightened performance for the ‘middle’ emotional phase of the story (Papps et al., 2002).

Recent research started to focus on the mechanisms underlying retrieval to long-term emotional memory (Barros et al., 2003). Retrieval is a mean to assess memory function, and is, of course, fundamental for our life as individuals (James, 1890). Our group demonstrated that retrieval for long-term emotional memory is simultaneously modulated by dopaminergic D1, β -adrenergic and serotonergic 5HT_{1A} receptors (Barros et al., 2001). When infused into different areas of the rodent brain, just 10 min prior to the retention test, agonists/antagonists of these neuroreceptors modulate memory retrieval. D1 receptors and β -adrenergic receptors enhance, whereas 5HT_{1A} receptors diminish retrieval (Barros et al., 2001). Thus, it is possible that specific monoaminergic mechanisms should be necessary for the modulation of retrieval to long-term emotional memories at least in the rodent brain.

Acute treatment with the antidepressants bupropion and sertraline enhance the retrieval of long-term emotional memory for the one-trial inhibitory avoidance task in rodents (Barros et al., 2002). Bupropion act as a dual inhibitor of dopamine and noradrenaline reuptakes, whereas sertraline act as a selective serotonin reuptake inhibitor (Kelsey, 2005;

Rush et al., 2005). These actions lead to the accumulation of these respective monoamines in the synaptic cleft. More importantly, these treatments enhance the retrieval in a wide range of training-test intervals. These effects persisted even for very remote (e.g., 19 month-old) memories (Barros et al., 2002). The extent to which these newly reported effects of the involvement of biogenic monoamines in the modulation of retrieval to long-term memory apply to humans deserves investigation.

Sertraline and bupropion are devoid of any significant antagonist effects at the adrenergic alpha-1, alpha-2, beta, or muscarinic receptors (Ascher et al., 1995; Kelsey, 2005), which are associated with cardiovascular, anticholinergic and sedative effects of other antidepressants. Accordingly, no adverse cognitive or sedative effects have been observed for sertraline (Finkel et al., 1999; Siepmann et al., 2003) and bupropion (Branconnier et al., 1983) in clinical studies or in studies with healthy adults. Thus, both drugs are suitable for the study of the role of monoamines in human memory retrieval.

The present study aims to test the hypothesis that acute potentiation of the central monoaminergic system with the antidepressants bupropion and sertraline might enhance retrieval to long-term emotional memory in man. Since bupropion and sertraline enhance the retrieval of remote memories in rats (Barros et al., 2002), we also tested the acute effects of these drugs on the performance of an emotional word-cued autobiographical memory test.

MATERIALS AND METHODS

Subjects of either sex with ages between 18 and 35 years-old were recruited through written advertisements placed around the university campus of Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Potential participants contacted the study team through telephone calls.

Subjects who were currently taking any medications apart from oral contraceptives were not allowed to participate in this study. A sample of 123 volunteers was then screened to exclude current or previous history of a major psychiatric disorder, substance abuse, and serious medical and neurological diseases by a research psychiatrist (AF Carvalho). Eligible subjects were randomly allocated to one of three groups, to receive placebo, 50 mg sertraline, or 150 mg bupropion.

This study protocol was approved by the local ethical committee of Universidade Federal do Rio Grande do Sul. After complete description of the study to the subjects, signed written informed consent was obtained.

Procedures

Eligible volunteers (116 subjects) had a baseline mood measurement by the aid of the Beck Depression Inventory (Gorenstein & Andrade, 1996). Subjects were then individually exposed to an emotionally arousing story (Cahill et al., 1994; Quevedo et al., 2003). The entire presentation consisted of a set of 11 slides accompanied by narration (Cahill et al., 1994). The slide presentation shows a boy who leaves home with his mother to visit his father. On their way, the boy is involved in a serious car accident and is transported to a nearby hospital where his legs, severed during the accident, need to be reattached. The story was divided into three phases: the first including the slides 1-4, the second including slides 5-8, and the final slides 9-11. The first and third phases of the story were neutral, whereas the second phase of the story comprised the emotionally arousing stimuli (i.e., the time when the boy's legs are reattached) (Cahill et al., 1994). Since a previous study involving a similar Brazilian population found that this story was rated as highly emotional (Quevedo et al., 2003), we did not ask the study participants to rate how emotional they thought the story was.

Second session, 7-day interval: assessment of memory function

Subjects were asked to come to a second visit, one week later. Due to unknown reasons, eleven subjects did not return after one week. The remaining 105 study participants were then randomly allocated in a sex-matched design to receive a single-dose of bupropion sustained release (150mg; Libbs Framaceutica), setraline (50 mg; Pfizer), or sugar-containing placebo. Each treatment was administered as manufactured capsules of identical appearance. Each treatment followed a double-blind design. The subjects fasted and came back after 3 hours (for bupropion), 6 hours (for sertraline), or either 3 or 6 hours for placebo to complete a final testing session. These times are those described for these drugs to achieve peak serum levels following a single *per os* administration (Kelsey, 2005; Rush et al., 2005). At these times, subjects answered the Beck Depression Inventory (Gorenstein & Andrade, 1996) and then had their memory assessed. The double-blind design of the study was maintained throughout the experiment. A flowchart of the study subjects and design is presented in figure 1.

Autobiographical Memory Test

Ten cue-words with both negative and positive valences were then presented to study participants. The words were obtained from Williams & Scott (1988). The words were translated into Portuguese (by AF Carvalho) and then back-translated into English (by I. Izquierdo). A consensus resolved the inequalities and the final list of five positive words and five negative words was obtained. Prior to the commencement of the present study, the experimenters tested this instrument in a series of five unrelated volunteers. Words were read

aloud to participants (ordered to alternate ‘positive’ and ‘negative’ words). Subjects were given 60 seconds in each word to retrieve a specific personal memory. The latency to the first word of each individual response was recorded with a stopwatch. If the participant did not respond in 60 s, a time of 60 seconds was recorded for that specific trial, and the next cue-word was presented. If subjects responded with a non-specific memory (e.g. to the cue word ‘happy’: ‘My childhood was happy’), then the memory was considered general. In any doubtful case, the procedure adopted by Williams & Broadbent (1986) was followed. That is, a memory was considered specific whenever the subject was later able to give a date, day of week, or time of a day when the episode occurred. The investigators were careful to ensure that each subject understood the nature of this task, and practice words were given until the participants understood the requirement to be specific. The final list of words obtained is available upon request to the authors. A study investigator (AF Carvalho) homogenized the classification of different memory types (i.e., specific or general) retrieved by the subjects.

Long-Term Emotional Memory Test

The learning related to the emotional story was assessed following a 7-day interval by the means of a ‘surprise’ memory-recall test that consisted of 80 multiple-choice questions. The questionnaire was composed of 5-8 questions to each slide and was presented in the same order of the story. Each question was presented just once and the subject was asked to choose one answer and then immediately skip to the next question.

Statistical Analysis

Data are presented as mean \pm SEM. Data from the story retrieval test were analyzed with repeated measures analysis of variance (ANOVA) models, with group (sertraline, bupropion, or placebo) as between-subject factor. Data from the autobiographical memory test were analyzed with two-way ANOVA, with group as the between-subject factor. Data that followed a non-normal distribution were analyzed with appropriate non-parametric tests. The sample size of this study allowed the detection of a difference of at least 10% in the number of correct answers in the long-term emotional memory test with a statistical power level of 0.8 and an alpha level of 0.05. Analyses were performed with the aid of the SPSS statistical package (version 10.0 for Windows).

RESULTS

Subject characteristics

After the completion of the trial, we observed that three subjects of the bupropion group and three of the sertraline group did not return for the final testing session. One subject in the sertraline group reported nausea, two participants from the bupropion group reported headaches, and the other subjects failed to participate due to late arrival. Baseline data from participants demonstrate that subjects who participated in each specific arm of the study did not significantly differ in any baseline characteristic (Table 1).

Mood measurements

The final Beck depression inventory scores were 3.65 ± 0.6 for the placebo group, 3.86 ± 0.6 for the sertraline group and 3.80 ± 0.6 for the bupropion group. Paired Student's t-tests were carried out in each group and revealed no significant differences from baseline

measures (all p-values > 0.2). Furthermore, there were no differences between groups ($F(2, 96) = 0.414$, $p = 0.66$) in the final scores.

Autobiographical memory test

There were no between-subjects (drug) effects in the percentage of specific answers elicited by subjects in the autobiographical memory test ($F(2, 192) = 2.931$, $p = 0.056$). No valence effect was observed ($F(1, 192) = 0.981$, $p = 0.32$). There was no overall group-by-valence interaction ($F(2, 192) = 2.476$, $p=0.087$) (see figure 3A). Since the drug effects were close to statistical significance, we performed post-hoc analyses with Dunnett test that showed no differences between drugs and placebo (all p values > 0.1).

The measured latencies in the autobiographical memory task did not differ between the three groups ($F(2, 192) = 2.38$, $p = 0.09$). There was neither a valence effect ($F(1, 192) = 0.013$, $p = 0.9$) nor an overall group-by valence interaction ($F(2, 192) = 1.08$, $p = 0.34$). See figure 3B.

Long-term emotional memory test

A repeated measures ANOVA revealed that bupropion and sertraline did not display any effect in the long-term emotional memory task as outlined in Figure 2 ($F(2, 96) = 1.310$, $p = 0.27$). There was a significant phase effect ($F(2, 192) = 13.89$, $p < 0.001$). Post-hoc comparisons showed that phase 2 differ from the other phases (pairwise comparisons with Bonferroni correction, $p < 0.001$). No interaction between drug and phase ($F(4, 192) = 0.71$, $p = 0.54$) was observed.

DISCUSSION

The present double-blind, placebo-controlled, random allocation study displayed good matching between groups on potentially confounding variables, such as sex, age, schooling and baseline mood.

The impact of emotion on memory performance

Regardless of the treatment group, subjects exhibited the expected heightened performance to the ‘middle’ emotional phase of the story presented one week prior to the ‘surprise’ memory recall test. Thus, the negative results reported in the present study cannot be attributed to differences in emotional reactions to stimuli presentations.

Following the presentation of an emotional cue word, subjects from all groups retrieved a high percentage (i.e., at least 80%) of specific autobiographical memories. The distribution of the data cannot rule out a ‘ceiling’ effect. Separate statistical analysis (e.g., after exclusion of subjects in who scored at least 2 SD below or above average) are not reported because this procedure undermined the power of the statistical test. Thus, the negative results in this outcome at least in part might be due to a limitation of the instrument to detect differences. Memory performance was also determined by measuring the latency to retrieve autobiographical memories. All subjects retrieved memories in a very short time (i.e., far less from the 60 s cut-off point of the test). Similarly, we cannot exclude the possibility that a ‘roof’ effect influenced the negative result in this outcome.

Dose-dependent effects?

Another potential explanation for the surprising findings of the present study is dose dependency. The effects that stress mediators exert on memory respect a U-shaped curve in which higher concentrations of a given mediator (e.g., noradrenaline) might diminish, whereas lower concentrations of that mediator might enhance arousal-mediated memory performance (Richter-Levin, 2004). It might be possible that smaller doses of these antidepressants (e.g., 75 mg bupropion and 25 mg sertraline) might have affected memory retrieval. A future study comparing the effects of these antidepressants at different doses might shed light on this possibility.

Specific mechanisms underlying memory retrieval?

Other studies investigating the effects of monoaminergic neurotransmission on long-term emotional memory used similar paradigms but pharmacological treatments occurred at the time of encoding (Cahill et al., 1994; O'Carroll et al., 1999; Papps et al., 2002; Quevedo et al., 2003; Southwick et al., 2002). The present study examined the effects of monoaminergic potentiation by antidepressants at the time of retrieval. It might be possible that bupropion and sertraline administered at encoding might enhance subsequent retrieval. A recent study failed to demonstrate a memory enhancing effect of reboxetine (4 or 8 mg) on long-term memory performance when the drug was administered at encoding (Papps et al., 2002). Contrasting to the biochemical mechanisms involved in the consolidation of long-term emotional memories, the specific mechanisms underlying memory retrieval have been receiving attention just recently (Barros et al., 2003). Bupropion and sertraline are retrieval enhancers in a rodent model of long-term emotional memory (Barros et al., 2002). Replications of the present study with different designs (e.g., testing these antidepressants at different doses) might determine whether these infrahuman findings apply to man.

Acute versus chronic effects

Recently, a ‘neuropsychological theory’ for antidepressant drug action was proposed. This theory resides in the fact that following acute treatment with antidepressants, subjects display a positive cognitive bias, in which they recognize positive emotions with greater accuracy than negative ones as compared to placebo (Harmer et al., 2003b). This recent finding was demonstrated for reboxetine and citalopram (Harmer et al., 2003a; Harmer et al., 2003b). The authors proposed that antidepressant drugs might have mood-independent cognitive effects that might be relevant to their final therapeutic effects. Such findings leave open the possibility that antidepressant drugs with different mechanisms of action could acutely influence other cognitive functions in man.

In agreement with the previous study performed by Papps and coworkers (Papps et al., 2002), the present study did not demonstrate that the acute treatment with antidepressants improve long-term emotional memory performance. In order to test the acute effects of monoaminergic potentiation in memory retrieval, a single-dose treatment was given to the subjects in this study. However, we cannot rule out the possibility that such drugs might influence this cognitive function following longer treatment periods when effects on mood might start to appear even in healthy subjects (Gorenstein et al., 1998).

ACKNOWLEDGEMENTS

We would like to thank all the subjects that took part in this investigation. Drs. Larry Cahill and Daniela Barros provided helpful discussions during the design of this study. The present work was funded by CNPq and CAPES, Brazil.

REFERENCES

- ASCHER, J.A.; COLE, J.O.; COLIN, J.N.; FEIGHNER, J.P.; FERRIS, R.M.; FIBIGER, H.C.; GOLDEN, R.N.; MARTIN, P.; POTTER, W.Z.; RICHELSON, E.; SULSER, F. (1995). Bupropion: a review of its mechanism of antidepressant activity. *J. Clin. Psychiatry* 56: 395-401.
- BARROS, D.M.; MELLO E SOUZA, T.; SILVA, T.L.D.S.; CHOI, H.; AGUZZOLI, A.; MADCHE, C.; ARDENGHI, P.; MEDINA, J.H.; IZQUIERDO, I. (2001). Simultaneous modulation of retrieval by dopaminergic D(1), beta-noradrenergic, serotonergic-1A and cholinergic muscarinic receptors in cortical structures of the rat. *Behav. Brain Res.* 124: 1-7.
- BARROS, D.M.; IZQUIERDO, L.A.; MEDINA, J.H.; IZQUIERDO, I. (2002). Bupropion and sertraline enhance retrieval of recent and remote long-term memory in rats. *Behav. Pharmacol.* 13: 215-220
- BARROS, D.M.; IZQUIERDO, L.A.; MEDINA, J.H.; IZQUIERDO, I. (2003). Pharmacological findings contribute to the understanding of the main physiological mechanisms of memory retrieval. *Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord.* 2: 81-94.
- BERNABEU, R.; BEVILAQUA, L.; ARDENGHI, P.; BROMBERG, E.; SCHMITZ, P.; BIANCHIN, M.; IZQUIERDO, I.; MEDINA, J.H. (1997). Involvement of hippocampal cAMP/cAMP-dependent protein kinase signaling pathways in a late memory consolidation phase of aversively motivated learning in rats. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 94: 7041-7046.
- BRANCONNIER, R.J.; COLE, J.O.; GHAZVINIAN, S.; SPERA, K.F.; OXENKRUG, G.F.; BASS, J.L. (1983). Clinical pharmacology of bupropion and imipramine in elderly depressives. *J. Clin. Psychiatry* 44: 130-133.
- CAHILL, L.; PRINS, B.; WEBER, M.; MCGAUGH, J.L. (1994). Beta-adrenergic activation and memory for emotional events. *Nature* 371: 702-704.
- FINKEL, S.I.; RICHTER, E.M.; CLARY, C.M.; BATZAR, E. (1999). Comparative efficacy of sertraline vs. fluoxetine in patients age 70 or over with major depression. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 7: 221-227.
- GOLD, P.E.; VAN BUSKIRK, R.B. (1975). Facilitation of time-dependent memory processes with posttrial epinephrine injections. *Behav. Biol.* 13: 145-153.

GORENSTEIN, C.; ANDRADE, L. (1996). Validation of a Portuguese version of the Beck Depression Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory in Brazilian subjects. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 29: 453-457.

GORENSTEIN, C.; GENTIL, V.; MELO, M.; LOTUFO-NETO, F.; LAURIANO, V. (1998). Mood improvement in 'normal' volunteers. *J. Psychopharmacol.* 12: 246-251.

HARMER, C.J.; BHAGWAGAR, Z.; PERRETT, D.I.; VOLLM, B.A.; COWEN, P.J.; GOODWIN, G.M. (2003a). Acute SSRI administration affects the processing of social cues in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology* 28: 148-152.

HARMER, C.J.; HILL, S.A.; TAYLOR, M.J.; COWEN, P.J.; GOODWIN, G.M. (2003b). Toward a neuropsychological theory of antidepressant drug action: increase in positive emotional bias after potentiation of norepinephrine activity. *Am. J. Psychiatry* 160: 990-992.

INTROINI-COLLISON, I.B.; MCGAUGH, J.L. (1986). Epinephrine modulates long-term retention of an aversively motivated discrimination. *Behav. Neural Biol.* 45: 358-365.

IZQUIERDO, I.; BARROS, D.M.; MELLO E SOUZA, T.; DE SOUZA, M.M.; IZQUIERDO, L.A.; MEDINA, J.H. (1998). Mechanisms for memory types differ. *Nature* 393: 635-636.

JAMES, W. (1890) *The principles of psychology*. New York: Holt.

KELSEY, J. (2005). Selective serotonin reuptake inhibitors. In: SADOCK, B.J.; SADOCK, V.A. (eds) *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, pp. 2887-2914.

MCGAUGH, J.L. (2004). The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. *Annu. Rev. Neurosci.* 27: 1-28.

O'CARROLL, R.E.; DRYSDALE, E.; CAHILL, L.; SHAJAHAN, P.; EBMEIER, K.P. (1999). Stimulation of the noradrenergic system enhances and blockade reduces memory for emotional material in man. *Psychol. Med.* 29: 1083-1088.

PAPPS, B.P.; SHAJAHAN, P.M.; EBMEIER, K.P.; O'CARROLL, R.E. (2002). The effects of noradrenergic re-uptake inhibition on memory encoding in man. *Psychopharmacology (Berl)* 159: 311-318.

QUEVEDO, J.; SANT'ANNA, M.K.; MADRUGA, M.; LOVATO, I.; DE-PARIS, F.; KAPCZINSKI, F.; IZQUIERDO, I.; CAHILL, L. (2003). Differential effects of emotional arousal in short- and long-term memory in healthy adults. *Neurobiol. Learn. Mem.* 79: 132-135.

RICHTER-LEVIN, G. (2004). The amygdala, the hippocampus, and emotional modulation of memory. *Neuroscientist.* 10: 31-39.

RUSH, A.J.; HAUDZIAK, J.; RETTEW, D.C. (2005). Bupropion. In: Sadock BJ, Sadock VA (eds) *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, pp. 2791-2797.

SIEPMANN, M.; GROSSMANN, J.; MUCK-WEYMANN, M.; KIRCH, W. (2003). Effects of sertraline on autonomic and cognitive functions in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 168: 293-298.

SOUTHWICK, S.M.; DAVIS, M.; HORNER, B.; CAHILL, L.; MORGAN, C.A.; GOLD, P.E.; BREMNER, J.D.; CHARNEY, D.C. (2002). Relationship of enhanced norepinephrine activity during memory consolidation to enhanced long-term memory in humans. *Am. J. Psychiatry* 159: 1420-1422.

WILLIAMS, J.M.; BROADBENT, K. (1986). Autobiographical memory in suicide attempters. *J Abnorm. Psychol.* 95: 144-149.

WILLIAMS, J.M.; SCOTT, J. (1988). Autobiographical memory in depression. *Psychol. Med.* 18: 689-695.

Table 1. Baseline characteristics of subjects recruited to each treatment group

	Placebo (N = 35)	Bupropion (N = 32)	Sertraline (N = 32)	P value
Age (years)	23.1 ± 0.5	22.5 ± 0.4	23.0 ± 0.4	0.54 *
Sex				0.92 †
Male	17	15	14	
Female	18	17	18	
Schooling (years)	15.0 ± 0.4	14.9 ± 0.4	15.0 ± 0.3	0.98 *
Initial BDI score	4.3 ± 0.6	4.1 ± 0.6	3.8 ± 0.7	0.83 *

Continuous data are presented as mean ± SEM.

BDI = Beck Depression Inventory.

* One-Way ANOVA.

† Chi-Square Test.

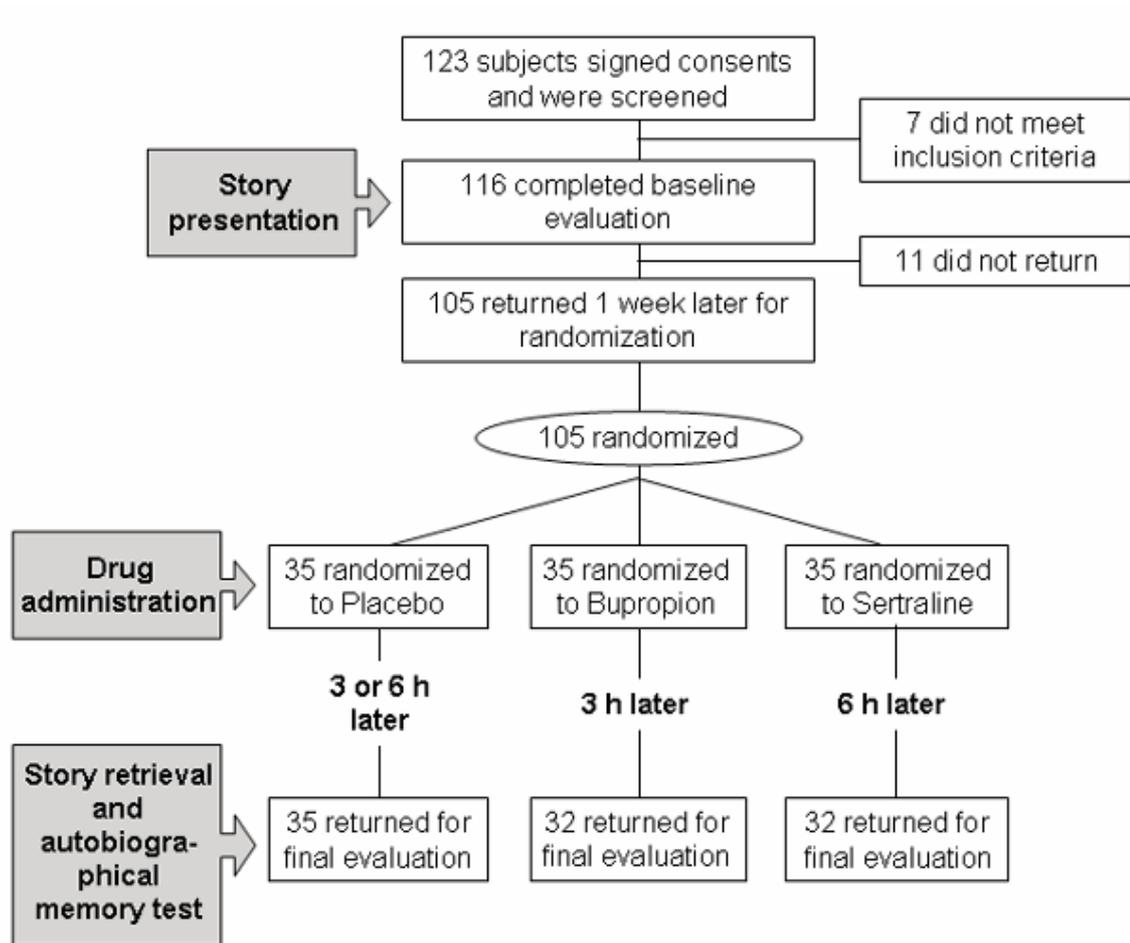


Figure 1: Flowchart of participants across the study.

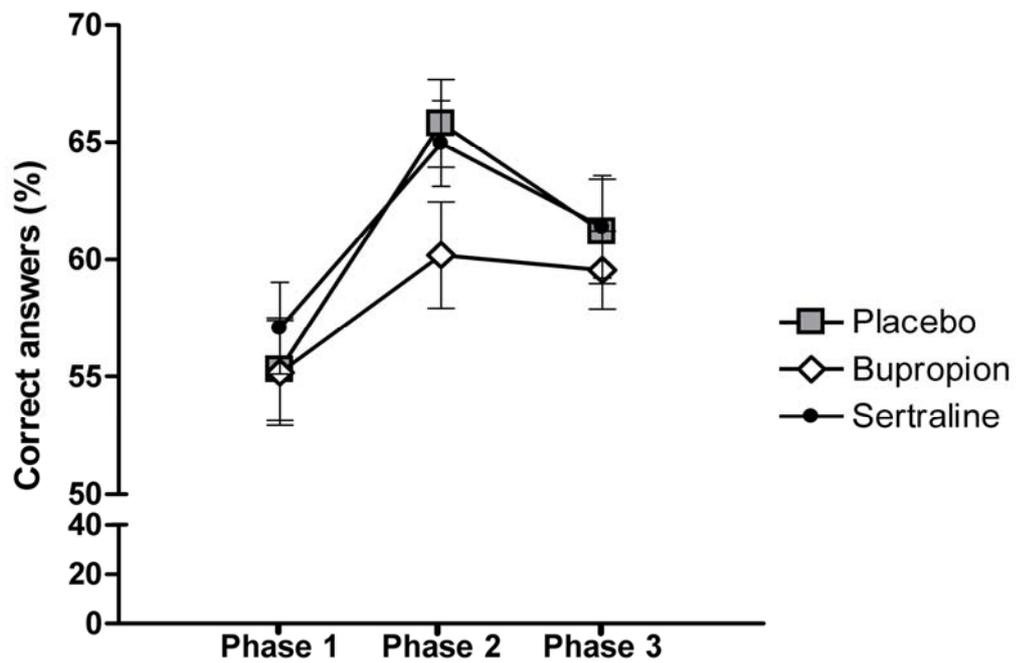


Figure 2: Long-term emotional memory test. Memory was measured one week after learning. There was a phase effect (repeated measures ANOVA, $p < 0.001$). No group effect was observed ($p > 0.05$). Results (mean \pm SEM) from different treatments are reported as percentage of correct answers.

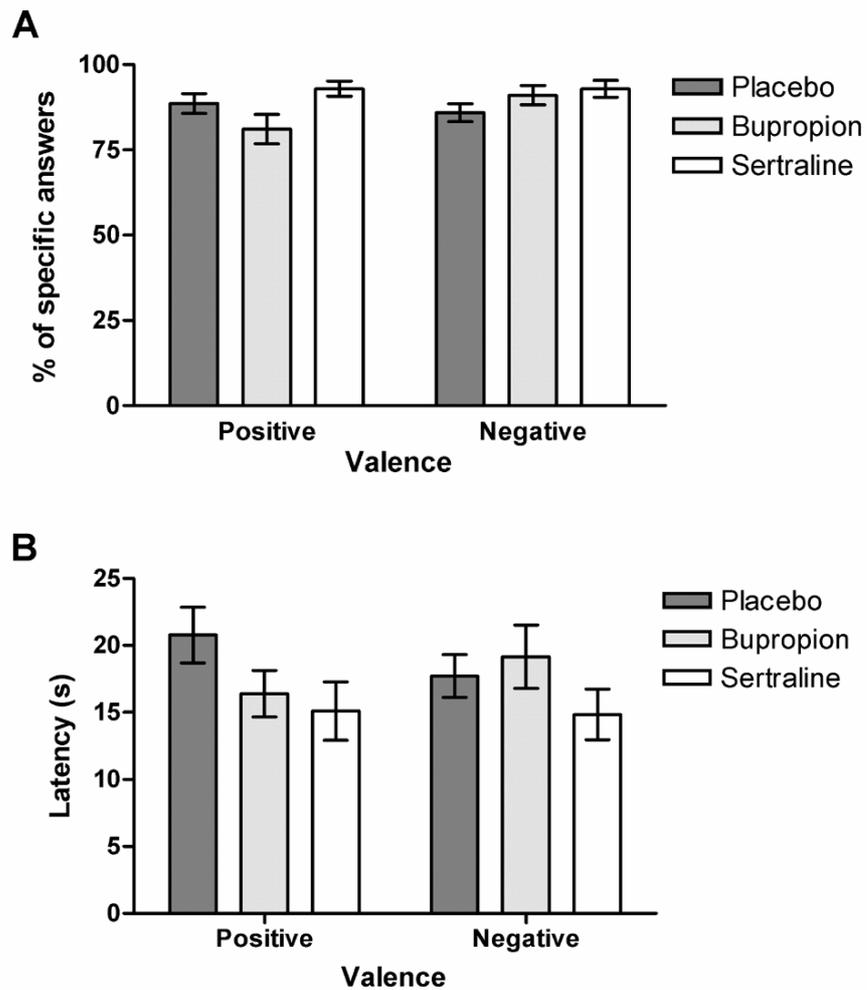


Figure 3: Effect of acute treatment with bupropion, sertraline and placebo in the performance of the autobiographical memory test. (A) Percentage of specific answers elicited by the subjects across treatment groups. No significant differences were observed (ANOVA, $p > 0.05$); (B) Latency (in seconds) to retrieve a memory following presentation of cue-words with alternating valences. No group effect was observed (ANOVA, $p > 0.05$). Data are presented as mean \pm SEM.

VERSÃO EM PORTUGUÊS DO ARTIGO

**O TRATAMENTO AGUDO COM OS ANTIDEPRESSIVOS BUPROPIONA E
SERTRALINA NÃO INFLUENCIA A EVOCAÇÃO DE MEMÓRIAS EM
HUMANOS.**

André F. Carvalho, MD^{1,*}; Cristiano A. Köhler^{1,2}; Eduardo P. Cruz¹; Pablo L. Stürmer¹;
Bruno P. Reichman¹; Bianca M. Barea¹; Iván Izquierdo, MD, PhD²; Márcia L. F. Chaves,
MD, PhD³

- 1) Departamento de Bioquímica, Centro de Estudos de Memória, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil
- 2) Centro de Memória, Instituto de Pesquisas Biomédicas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, RS, Brasil.
- 3) Serviço de Neurologia, Departamento de Medicina Interna, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

*) Correspondência:

André F. Carvalho, Centro de Memória, Departamento de Bioquímica, Centro de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Address: Rua Ramiro Barcelos, 2600 - Anexo, Porto Alegre, RS, Brasil, 90035-003.

Fone: +55 (51) 33165531

Fax: +55 (51) 33165540

E-mail: andrefc7@terra.com.br

European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, no prelo.

RESUMO

Objetivo. Várias evidências na literatura sugerem que as monoaminas exercem uma função modulatória sobre os mecanismos cerebrais que subjazem a formação e a evocação de memórias emocionais. Experimentos recentes demonstram que a estimulação aguda do sistema monoaminérgico pelos antidepressivos bupropiona e sertralina facilita a evocação de memórias emocionais de longa duração em roedores. Neste estudo, nós testamos a hipótese de que a inibição aguda da recaptção das monoaminas por estes antidepressivos pode facilitar a evocação de memórias emocionais em humanos. *Métodos.* Estimulou-se, através da administração oral de bupropiona ou sertralina, o sistema monoaminérgico central de 105 voluntários adultos saudáveis divididos em três grupos (placebo, bupropiona 150 mg e sertralina 50 mg). O desempenho mnemônico foi avaliado através de um teste surpresa 7 dias após a apresentação de uma estória carregada emocionalmente, e através de um teste autobiográfico baseado em palavras-pista. *Resultados.* 99 voluntários completaram o protocolo experimental. Contrastando com nossa previsão, em ambos os testes não houve um efeito pró-mnésico destes antidepressivos. Todos os grupos apresentaram um melhor desempenho na memorização da parte intermediária e emocional da estória. *Conclusão.* A estimulação do sistema central monoaminérgico pelos antidepressivos bupropiona e sertralina não facilita a evocação de memórias emocionais de longa duração em humanos.

***Palavras-chave:* memória; emoções; bupropiona; sertralina; monoaminas biogênicas**

INTRODUÇÃO

Uma grande quantidade de trabalhos presentes na literatura baseados em experimentos com animais evidenciam que os processos neurobiológicos envolvidos na resposta ao estresse também estão envolvidos na modulação da memória, sobretudo memórias emocionais (McGaugh, 2004). Dentre os complexos sistemas mediadores que fazem parte desses processos, está o sistema monoaminérgico. Evidências sugerem que a resposta ao estresse pode facilitar ou prejudicar a memorização de estímulos geradores desta resposta ou de estímulos outros apenas simultâneos a esta resposta. Estudos já mostraram que injeções pós-treino de substâncias endógenas, que se sabe agirem durante e imediatamente após o treino, modulam a retenção da tarefa utilizada e em diferentes intervalos treino-teste (Gold & Van Buskirk, 1975; Introini-Collison, 1986). Foi proposto um modelo oriundo de tais estudos, no qual hormônios e neurotransmissores interagem regulando a consolidação de memórias para eventos indutores de *arousal* (McGaugh, 2004). Este modelo postula que logo após a ocorrência de um estímulo carregado emocionalmente, há a liberação de hormônios ligados ao estresse que ativam uma via noradrenérgica central que se projeta para a amígdala. A ativação desta via na amígdala influencia o armazenamento de informações em outras regiões cerebrais envolvidas na formação de memórias de longa duração. Fortes evidências que implicam que também há ativação de receptores dopaminérgicos D1/D5 (Bernabeu et al., 1997) e de receptores 5-HT_{1A} (Izquierdo et al., 1998) na modulação da consolidação de memórias emocionais de longa duração.

Estudos sobre o efeito da manipulação farmacológica do sistema monoaminérgico na formação de memórias declarativas para eventos carregados emocionalmente são importantes para determinar até que ponto as descobertas provenientes de experimentos em animais podem ser extrapoladas para seres humanos. Cahill e cols. demonstraram que a

administração de propanolol, um antagonista β -adrenérgico, prejudicou a memorização de uma estória carregada emocionalmente acompanhada de 11 figuras, apresentadas sob a forma de diapositivos (Cahill et al., 1994). Nesses estudos acerca de memória, os voluntários não sabem que o objetivo do estudo é testar sua memória, até que eles retornem após 7 dias, quando lhes é solicitado que respondam a um teste surpresa de memória de reconhecimento, que consiste de um questionário de múltipla escolha. Tipicamente, sujeitos saudáveis apresentam um melhor desempenho para os componentes emocionais da estória (Cahill et al., 1994; O'Carroll et al., 1999; Papps et al., 2002; Quevedo et al., 2003; Southwick et al., 2002). Este paradigma foi empregado em estudos subseqüentes com pequenas modificações. Esses estudos sugerem que a ativação do sistema noradrenérgico central facilita especificamente a memorização da fase intermediária, que é a indutora de *arousal* (Cahill et al., 1994). Entretanto, a inibição aguda da recaptção de noradrenalina pelo antidepressivo reboxetina, administrado no momento da aquisição da estória, piorou a evocação subseqüente das memórias emocionais de longa duração. Os participantes continuaram a apresentar um melhor desempenho para a fase intermediária, emocionalmente carregada, da estória (Papps et al., 2002).

Pesquisas recentes têm focalizado sua atenção sobre os mecanismos moleculares subjacentes à evocação de memórias, em particular memórias emocionais de longa duração (Barros et al., 2003). A evocação permite mensurar a capacidade mnemônica e é essencial à nossa sobrevivência (James, 1890). Nosso grupo demonstrou que a evocação de memórias emocionais de longa duração é simultaneamente modulada por receptores dopaminérgicos D1, receptores β -adrenérgicos e por receptores serotoninérgicos do tipo 5-HT_{1A} (Barros et al., 2001). Quando infundidos em diferentes áreas do cérebro de roedores, 10 minutos pré-teste de retenção, agonistas ou antagonistas destes receptores modulam a evocação da memória. A

ativação de receptores D1 ou β -adrenérgicos aumenta, enquanto que a ativação de receptores 5-HT_{1A} diminui a evocação (Barros et al., 2001). Deste modo, mecanismos monoaminérgicos específicos podem modular a evocação de memórias emocionais de longa duração em roedores.

O tratamento agudo com os antidepressivos bupropiona e sertralina aumenta a evocação da memória emocional de longa duração na tarefa de esquiva inibitória de uma via em ratos (Barros et al., 2002). A bupropiona age através da inibição dupla da recaptura de dopamina e de noradrenalina, enquanto que a sertralina é um inibidor seletivo da recaptura de serotonina (Kelsey, 2005; Rush et al., 2005). Essas ações levam a uma acumulação das respectivas monoaminas na fenda sináptica. Especial relevância deve ser dada ao fato de que esses tratamentos aumentam a evocação em uma vasta distribuição de intervalos entre o treino e o teste. Tais efeitos persistem mesmo para memórias bastante remotas (aprendidas até 19 meses antes do teste) (Barros et al., 2002). Até que ponto esses efeitos recentemente descritos das monoaminas biogênicas se aplicam a seres humanos é incerto e requer investigação.

A sertralina e a bupropiona não apresentam atividade antagonista sobre os receptores alfa 1, alfa 2, beta ou sobre receptores muscarínicos (Ascher et al., 1995; Kelsey, 2005). Esses efeitos farmacodinâmicos estão associados aos eventos adversos cardiovasculares, anticolinérgicos e sedativos de outros antidepressivos. Dessa forma, nenhum efeito adverso cognitivo ou sedativo foi descrito para a sertralina (Finkel et al., 1999; Siepmann et al., 2003) ou para a bupropiona (Branconnier et al., 1983) em ensaios clínicos ou estudos envolvendo adultos saudáveis. Assim, ambas as drogas são adequadas para o estudo do papel das monoaminas na evocação de memórias em humanos.

O presente estudo tem como objetivo testar a hipótese de que a potencialização aguda do sistema monoaminérgico central com os antidepressivos bupropiona e sertralina pode aumentar a evocação de memórias emocionais de longo prazo em seres humanos. Como a bupropiona e a sertralina aumentam a evocação de memórias remotas em roedores (Barros et al., 2002), nós também testamos os efeitos agudos dessas drogas no desempenho em um teste de memória autobiográfica com palavras de conteúdo afetivo que serviam de pistas para a evocação mnêmica.

MATERIAIS E MÉTODOS

Os voluntários foram recrutados através de panfletos colocados ao redor do campus universitário da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Participantes em potencial contactaram a equipe de pesquisa através de chamadas telefônicas. Sujeitos que faziam uso de quaisquer medicações, exceto contraceptivos orais não ingressaram no estudo. Uma amostra de 123 voluntários de ambos os sexos e com idade entre 18 e 35 anos foram então rastreados para excluir qualquer transtorno mental maior, abuso de substâncias psicoativas, ou qualquer doença médica ou neurológica séria por um investigador psiquiatra (AF Carvalho). Sujeitos elegíveis foram randomicamente alocados para um dos três grupos: placebo, sertralina 50 mg ou bupropiona 150 mg.

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética local. Após explicação dos procedimentos do estudo, os voluntários assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

Procedimentos

Um total de 116 voluntários foi incluído no presente estudo. Inicialmente, mensurou-se o humor dos participantes através do inventário de depressão de Beck (Gorenstein & Andrade, 1996). Uma estória de conteúdo emocional, indutor de *arousal*, foi apresentada para cada voluntário individualmente (Cahill et al., 1994; Quevedo et al., 2003). A apresentação consistia de uma narrativa acompanhada de 11 diapositivos (Cahill et al., 1994). A apresentação de diapositivos mostra um garoto que sai de casa com sua mãe com a finalidade de visitar seu pai. No caminho, o garoto sofre um acidente automobilístico sério e é transportado imediatamente para um hospital próximo. No hospital, o garoto passa por um procedimento cirúrgico, onde suas pernas machucadas durante o acidente precisam ser re-

implantadas. A estória era dividida em três fases: a primeira incluía os diapositivos de 1 a 4, a segunda incluía os diapositivos de 5 a 8, e a fase final os diapositivos de 9 a 11. A primeira e terceira fases da estória eram neutras, enquanto que a fase intermediária da estória era composta pelo estímulo emocionalmente carregado (isto é, o período em que as pernas do garoto são re-implantadas) (Cahill et al., 1994). Não foi solicitado aos participantes que mensurassem o quão emocional a estória era, pois um estudo que empregava uma amostra similar de estudantes brasileiros demonstrou que esta estória era classificada como altamente emocional (Quevedo et al., 2003).

Segunda visita após intervalo de 7 dias: determinação da função mnemônica

Foi solicitado aos voluntários que retornassem para uma segunda visita, uma semana depois. Devido a razões desconhecidas, onze voluntários não regressaram após uma semana. Os 105 voluntários restantes foram então randomizados, em um desenho pareado pelo sexo, para receberem bupropiona (150 mg; Libbs Farmaceutica), sertralina (50 mg; Pfizer), ou placebo (contendo amido). Cada tratamento foi administrado como cápsulas manufaturadas de aparência idêntica. O estudo seguiu um protocolo duplo-cego. Os voluntários permaneceram em jejum após a ingestão das cápsulas e retornaram após 3 horas (para bupropiona), 6 horas (para sertralina), ou tanto 3 quanto 6 horas para placebo, a fim de completarem a sessão final de testes. Esses tempos são aqueles descritos para que as drogas atinjam os respectivos picos séricos após uma única administração *per os* (Kelsey, 2005; Rush et al., 2005). Imediatamente após o retorno, os participantes tinham seu humor mensurado através do inventário de depressão de Beck (Gorenstein & Andrade, 1996) e sua memória era então avaliada. O desenho duplo-cego do estudo foi mantido ao longo do experimento. Uma representação esquemática do desenho do estudo é apresentada na figura 1.

Teste de Memória Autobiográfica

Dez palavras afetivas de valências tanto positivas quanto negativas foram depois apresentadas para os participantes do estudo. As palavras foram obtidas de Williams & Scott (1988). As palavras foram traduzidas para o português (por AF Carvalho) e depois retro-traduzidas para o inglês (por I. Izquierdo). Um consenso resolveu as diferenças e a lista final de cinco palavras positivas e cinco palavras negativas foram obtidas. Antes do começo do presente estudo, os experimentadores testaram esse instrumento em uma série de cinco voluntários não relacionados ao estudo. As palavras eram lidas em voz alta aos participantes, segundo uma ordem que alternava palavras “positivas” e “negativas”. Um tempo de 60 segundos foi dado aos voluntários para evocarem memórias pessoais específicas para cada palavra apresentada. A latência para cada resposta individual foi mensurada através de um cronômetro. Caso os participantes não respondessem em 60 s, um tempo de 60 s era anotado para essa tentativa específica, e a próxima palavra era apresentada. Se os voluntários respondessem com uma memória não específica (por exemplo, para a palavra-pista “felicidade”: “Minha infância foi feliz”), então a memória era considerada geral. Em qualquer caso duvidoso, o procedimento adotado por Williams e Broadbent (1986) era utilizado. Isto é, a memória era considerada específica caso o voluntário fosse capaz de afirmar a data, o dia da semana, ou a hora do dia em que o episódio ocorreu. Os investigadores foram cuidadosos em assegurar que cada voluntário compreendeu esta tarefa; palavras foram fornecidas para prática até que os voluntários entendessem o requisito de serem específicos. A lista final de palavras obtidas pode ser solicitada aos autores. Um investigador do estudo (AF Carvalho) homogeneizou a classificação das memórias (isto é, específica ou geral) evocadas pelos voluntários.

Teste de memória emocional de longo prazo

O aprendizado relacionado à estória carregada emocionalmente foi avaliado após 7 dias, através de um teste ‘surpresa’ que consistia de 80 questões de múltipla escolha. O questionário era composto de 5-8 perguntas para cada diapositivo e foi apresentado na mesma seqüência da estória. Cada pergunta era apresentada apenas uma vez e imediatamente após a escolha da resposta, a próxima questão era lida.

Análise estatística

Os dados estão apresentados como média \pm EPM. Dados do teste de memória emocional de longo prazo foram analisados através de modelos de análise de variância (ANOVA) de medidas repetidas, onde grupo (sertralina, bupropiona, ou placebo) era o fator entre indivíduos. Resultados do teste de memória autobiográfica foram analisados através de uma ANOVA de duas vias, onde o grupo foi considerado o fator de variação entre sujeitos. Dados com distribuição distinta da normal foram analisados através de testes não-paramétricos apropriados. O tamanho da amostra do presente estudo permite a detecção de uma diferença de no mínimo 10% no número de respostas corretas no teste de memória emocional de longo prazo, com um poder estatístico de 0,80 e um nível alfa de 0,05. As análises foram realizadas através do programa estatístico SPSS (versão 10.0 para Windows).

RESULTADOS

Características dos voluntários

Após o término do experimento, nós observamos que três voluntários do grupo da sertralina e três voluntários do grupo da bupropiona não retornaram para a sessão final de teste. Um voluntário do grupo da sertralina referiu náuseas, dois participantes do grupo da

bupropiona referiram cefaléias, e os demais voluntários deixaram de participar devido a atraso. Os dados obtidos imediatamente após o ingresso dos participantes no estudo demonstram que os voluntários randomizados para cada grupo do estudo não diferiram significativamente em nenhuma característica (Tabela 1).

Medidas de humor

Os escores finais do inventário de depressão de Beck foram de $3,65 \pm 0,6$ para o grupo placebo, $3,86 \pm 0,6$ para o grupo que recebeu sertralina e $3,80 \pm 0,6$ para o grupo da bupropiona. Um teste t de Student pareado foi realizado em cada grupo e não demonstrou diferença significativa em relação aos escores iniciais (todos os p-valores $> 0,2$). Também não houve diferença entre os grupos ($F(2, 96) = 0,414$, $p = 0,66$) para os escores finais.

Teste de memória autobiográfica

Não houve efeito de nenhuma das drogas na percentagem de respostas específicas evocadas pelos voluntários no teste de memória autobiográfica ($F(2, 192) = 2,931$, $p = 0,056$). A valência não apresentou nenhum efeito estatisticamente significativo ($F(1, 192) = 0,981$, $p = 0,32$). Nenhuma interação entre grupo e valência foi detectada ($F(2, 192) = 2,476$, $p = 0,087$) (Figura 3A). Como os efeitos das drogas estavam perto de atingir o nível de significância estatística, nós analisamos os dados com o teste *post hoc* de Dunnett, que não revelou diferenças entre as drogas e o grupo placebo (todos os p-valores $> 0,1$).

Teste de memória emocional de longo prazo

Uma ANOVA de medidas repetidas não revelou diferenças significativas da bupropiona e da sertralina em relação ao grupo placebo, conforme apresentado na Figura 2 ($F(2, 96) = 1,310$, $p = 0,27$). Houve um efeito de fase estatisticamente significativo

($F(2, 192) = 13,89, p < 0,001$). Comparações *post hoc* demonstraram que o desempenho dos voluntários na fase intermediária diferiu daquele apresentado em outras fases (comparações pareadas com correção de Bonferroni, $p < 0,001$). Nenhuma interação entre droga e fase ($F(4, 192) = 0,71, p = 0,54$) foi observada.

As latências para a evocação de memórias no teste de memória autobiográfica não diferiram entre os três grupos ($F(2, 192) = 2,38, p = 0,09$). Não foram observados um efeito da valência ($F(1, 192) = 0,013, p = 0,9$) nem uma interação entre grupo e valência ($F(2, 192) = 1,08, p = 0,34$). Veja a figura 3B.

DISCUSSÃO

O presente estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, não apresentou diferenças entre os três grupos em variáveis com potencial para confundirem a interpretação dos resultados, como: sexo, idade, escolaridade e humor inicial dos participantes.

O impacto das emoções no desempenho da memória

Independentemente do grupo de estudo, os voluntários exibiram o aumento esperado do desempenho mnemônico para a fase intermediária ‘emotiva’ da estória apresentada uma semana antes do teste. Assim, os resultados negativos descritos no presente estudo não podem ser atribuídos a diferenças na reação emocional dos participantes ao estímulo apresentado.

Imediatamente após a apresentação de cada palavra com valência afetiva, os voluntários de todos os grupos evocaram um alto percentual (de pelo menos 80 %) de memórias autobiográficas específicas. Assim, a distribuição dos dados não pode excluir um

efeito de ‘teto’. Uma análise estatística separada (isto é, após exclusão dos participantes que apresentaram escores de 2 desvios padrões acima ou abaixo da média) não está descrita, pois este procedimento reduziu o poder do teste estatístico para detectar diferenças. Assim, os resultados negativos apresentados podem ser pelo menos em parte devido a uma limitação deste instrumento para detectar diferenças. O desempenho mnemônico foi também avaliado através da latência para evocação das respectivas memórias. Os voluntários evocaram as memórias em um curto período de tempo (isto é, em um tempo bastante inferior aos 60 s fornecidos pelo instrumento). Desta forma, não se pode excluir a possibilidade de ter ocorrido um efeito de ‘solo’ para este desfecho.

Efeitos dose-dependentes?

É sabido que os efeitos de um dado mediador na resposta fisiológica ao estresse influencia a memória obedecendo a uma curva em forma de U invertido (Richter-Levin, 2004). Assim, é possível que doses menores de um dado neurotransmissor (noradrenalina, por exemplo) podem aumentar a evocação de uma determinada memória, enquanto que doses maiores deste neurotransmissor podem até diminuir a evocação desta memória. Doses menores dos antidepressivos testados neste estudo (bupropiona-75mg e sertralina-25 mg, por exemplo), poderiam ter influenciado a evocação de memórias emocionalmente carregadas. Estudos futuros comparando os efeitos destes antidepressivos em diferentes doses poderão verificar esta possibilidade.

Mecanismos específicos envolvidos na evocação?

Estudos anteriores utilizaram paradigmas semelhantes para estudar os efeitos da neurotransmissão monoaminérgica na memória emocional de longa duração. Entretanto, os tratamentos fornecidos aos voluntários ocorreram no momento da aquisição das memórias

(Cahill et al., 1994; O'Carroll et al., 1999; Papps et al., 2002; Quevedo et al., 2003; Southwick et al., 2002). Este estudo examinou os efeitos da potenciação monoaminérgica com antidepressivos no momento da evocação de memórias emocionais de longo prazo. Não se pode excluir a possibilidade de que os antidepressivos bupropiona e sertralina administrados no momento da aquisição poderiam ter influenciado a evocação subsequente de memórias emocionais de longo prazo. Contudo, um estudo recente não demonstrou que o antidepressivo reboxetina (na dose de 4 ou 8 mg) aumentou a evocação de memórias, quando o tratamento foi fornecido no momento da aquisição (Papps et al., 2002). Os mecanismos bioquímicos envolvidos na evocação de memórias emocionais de longa duração vêm sendo investigados apenas recentemente (Barros et al., 2003). Bupropiona e sertralina aumentam a evocação de memórias emocionais de longo prazo em roedores (Barros et al., 2002). Replicações deste estudo com diferentes desenhos (por exemplo, com diferentes doses desses antidepressivos) podem clarificar se esses efeitos demonstrados em roedores se aplicam a humanos.

Efeitos agudos *versus* efeitos crônicos

Uma 'teoria neuropsicológica' sobre a ação dos fármacos antidepressivos foi recentemente proposta. Esta teoria é explicada pelo fato de que indivíduos saudáveis reconhecem expressões faciais positivas com melhor acurácia que estímulos semelhantes com valência negativa após tratamento agudo com antidepressivo, quando comparados a voluntários que tomaram placebo (Harmer et al., 2003b). Este achado recente foi descrito para os antidepressivos reboxetina e citalopram (Harmer et al., 2003a; Harmer et al., 2003b). Os autores propuseram que os antidepressivos podem apresentar efeitos cognitivos agudos, independentes do humor, que podem contribuir para o efeito terapêutico final desses fármacos. Tais descobertas deixam em aberto a possibilidade de que o tratamento agudo com antidepressivos possa influenciar outras funções cognitivas em voluntários saudáveis

De acordo com estudo anterior realizado por Papps e colaboradores (Papps et al., 2002), o presente estudo não demonstrou que o tratamento agudo com antidepressivos melhorou o desempenho de voluntários saudáveis em testes que mensuram memórias emocionais de longa duração. Para testar os efeitos agudos na potencialização monoaminérgica na evocação mnêmica, um tratamento com dose única foi empregado neste estudo. No entanto Não se pode descartar a possibilidade de que tais efeitos ocorram após tratamentos crônicos com esses fármacos. Ou seja, tais efeitos podem aparecer no momento em que o humor começa a ser melhorado por esses fármacos, mesmo em voluntários normais (Gorenstein et al., 1998).

AGRADECIMENTOS

Fica registrado nosso sincero agradecimento a todos os participantes do presente estudo. Os Drs. Larry Cahill e Daniela Barros contribuíram com importantes discussões durante o desenho deste estudo. O presente trabalho foi financiado por CNPq e CAPES, Brasil.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASCHER, J.A.; COLE, J.O.; COLIN, J.N.; FEIGHNER, J.P.; FERRIS, R.M.; FIBIGER, H.C.; GOLDEN, R.N.; MARTIN, P.; POTTER, W.Z.; RICHELSON, E.; SULSER, F. (1995). Bupropion: a review of its mechanism of antidepressant activity. *J. Clin. Psychiatry* 56: 395-401.

BARROS, D.M.; MELLO E SOUZA, T.; SILVA, T.L.D.S.; CHOI, H.; AGUZZOLI, A.; MADCHE, C.; ARDENGHI, P.; MEDINA, J.H.; IZQUIERDO, I. (2001). Simultaneous modulation of retrieval by dopaminergic D(1), beta-noradrenergic, serotonergic-1A and cholinergic muscarinic receptors in cortical structures of the rat. *Behav. Brain Res.* 124: 1-7.

BARROS, D.M.; IZQUIERDO, L.A.; MEDINA, J.H.; IZQUIERDO, I. (2002). Bupropion and sertraline enhance retrieval of recent and remote long-term memory in rats. *Behav. Pharmacol.* 13: 215-220

BARROS, D.M.; IZQUIERDO, L.A.; MEDINA, J.H.; IZQUIERDO, I. (2003). Pharmacological findings contribute to the understanding of the main physiological mechanisms of memory retrieval. *Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord.* 2: 81-94.

BERNABEU, R.; BEVILAQUA, L.; ARDENGHI, P.; BROMBERG, E.; SCHMITZ, P.; BIANCHIN, M.; IZQUIERDO, I.; MEDINA, J.H. (1997). Involvement of hippocampal cAMP/cAMP-dependent protein kinase signaling pathways in a late memory consolidation phase of aversively motivated learning in rats. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 94: 7041-7046.

BRANCONNIER, R.J.; COLE, J.O.; GHAZVINIAN, S.; SPERA, K.F.; OXENKRUG, G.F.; BASS, J.L. (1983). Clinical pharmacology of bupropion and imipramine in elderly depressives. *J. Clin. Psychiatry* 44: 130-133.

CAHILL, L.; PRINS, B.; WEBER, M.; MCGAUGH, J.L. (1994). Beta-adrenergic activation and memory for emotional events. *Nature* 371: 702-704.

FINKEL, S.I.; RICHTER, E.M.; CLARY, C.M.; BATZAR, E. (1999). Comparative efficacy of sertraline vs. fluoxetine in patients age 70 or over with major depression. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 7: 221-227.

GOLD, P.E.; VAN BUSKIRK, R.B. (1975). Facilitation of time-dependent memory processes with posttrial epinephrine injections. *Behav. Biol.* 13: 145-153.

GORENSTEIN, C.; ANDRADE, L. (1996). Validation of a Portuguese version of the Beck Depression Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory in Brazilian subjects. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 29: 453-457.

GORENSTEIN, C.; GENTIL, V.; MELO, M.; LOTUFO-NETO, F.; LAURIANO, V. (1998). Mood improvement in 'normal' volunteers. *J. Psychopharmacol.* 12: 246-251.

HARMER, C.J.; BHAGWAGAR, Z.; PERRETT, D.I.; VOLLM, B.A.; COWEN, P.J.; GOODWIN, G.M. (2003a). Acute SSRI administration affects the processing of social cues in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology* 28: 148-152.

HARMER, C.J.; HILL, S.A.; TAYLOR, M.J.; COWEN, P.J.; GOODWIN, G.M. (2003b). Toward a neuropsychological theory of antidepressant drug action: increase in positive emotional bias after potentiation of norepinephrine activity. *Am. J. Psychiatry* 160: 990-992.

INTROINI-COLLISON, I.B.; MCGAUGH, J.L. (1986). Epinephrine modulates long-term retention of an aversively motivated discrimination. *Behav. Neural Biol.* 45: 358-365.

IZQUIERDO, I.; BARROS, D.M.; MELLO E SOUZA, T.; DE SOUZA, M.M.; IZQUIERDO, L.A.; MEDINA, J.H. (1998). Mechanisms for memory types differ. *Nature* 393: 635-636.

JAMES, W. (1890) *The principles of psychology*. New York: Holt.

KELSEY, J. (2005). Selective serotonin reuptake inhibitors. In: SADOCK, B.J.; SADOCK, V.A. (eds) *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, pp. 2887-2914.

MCGAUGH, J.L. (2004). The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. *Annu. Rev. Neurosci.* 27: 1-28.

O'CARROLL, R.E.; DRYSDALE, E.; CAHILL, L.; SHAJAHAN, P.; EBMEIER, K.P. (1999). Stimulation of the noradrenergic system enhances and blockade reduces memory for emotional material in man. *Psychol. Med.* 29: 1083-1088.

PAPPS, B.P.; SHAJAHAN, P.M.; EBMEIER, K.P.; O'CARROLL, R.E. (2002). The effects of noradrenergic re-uptake inhibition on memory encoding in man. *Psychopharmacology (Berl)* 159: 311-318.

QUEVEDO, J.; SANT'ANNA, M.K.; MADRUGA, M.; LOVATO, I.; DE-PARIS, F.; KAPCZINSKI, F.; IZQUIERDO, I.; CAHILL, L. (2003). Differential effects of emotional arousal in short- and long-term memory in healthy adults. *Neurobiol. Learn. Mem.* 79: 132-135.

RICHTER-LEVIN, G. (2004). The amygdala, the hippocampus, and emotional modulation of memory. *Neuroscientist.* 10: 31-39.

RUSH, A.J.; HAUDZIAK, J.; RETTEW, D.C. (2005). Bupropion. In: Sadock BJ, Sadock VA (eds) *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, pp. 2791-2797.

SIEPMANN, M.; GROSSMANN, J.; MUCK-WEYMANN, M.; KIRCH, W. (2003). Effects of sertraline on autonomic and cognitive functions in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 168: 293-298.

SOUTHWICK, S.M.; DAVIS, M.; HORNER, B.; CAHILL, L.; MORGAN, C.A.; GOLD, P.E.; BREMNER, J.D.; CHARNEY, D.C. (2002). Relationship of enhanced norepinephrine activity during memory consolidation to enhanced long-term memory in humans. *Am. J. Psychiatry* 159: 1420-1422.

WILLIAMS, J.M.; BROADBENT, K. (1986). Autobiographical memory in suicide attempters. *J Abnorm. Psychol.* 95: 144-149.

WILLIAMS, J.M.; SCOTT, J. (1988). Autobiographical memory in depression. *Psychol. Med.* 18: 689-695.

Tabela 1. Características iniciais dos sujeitos recrutados para cada grupo de tratamento

	Placebo (N = 35)	Bupropiona (N = 32)	Sertralina (N = 32)	P valor
Idade (anos)	23,1 ± 0,5	22,5 ± 0,4	23,0 ± 0,4	0,54 *
Sexo				0,92 †
Masculino	17	15	14	
Feminino	18	17	18	
Escolaridade (anos)	15,0 ± 0,4	14,9 ± 0,4	15,0 ± 0,3	0,98 *
Escore inicial (IDB)	4,3 ± 0,6	4,1 ± 0,6	3,8 ± 0,7	0,83 *

Variáveis contínuas estão apresentadas como média ± EPM.

IDB = Inventário de depressão de Beck

* ANOVA de uma via.

† Teste qui-quadrado.

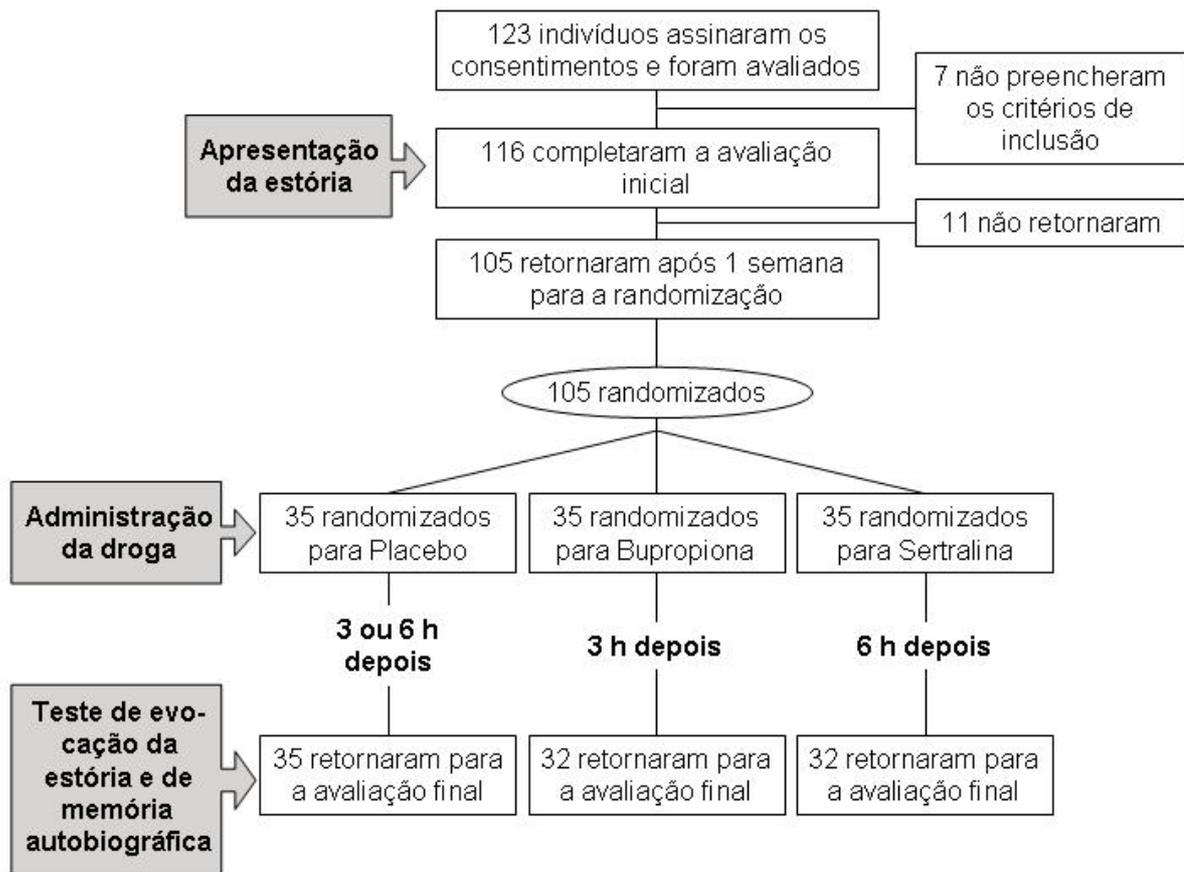


Figura 1: Fluxograma dos participantes através do estudo.

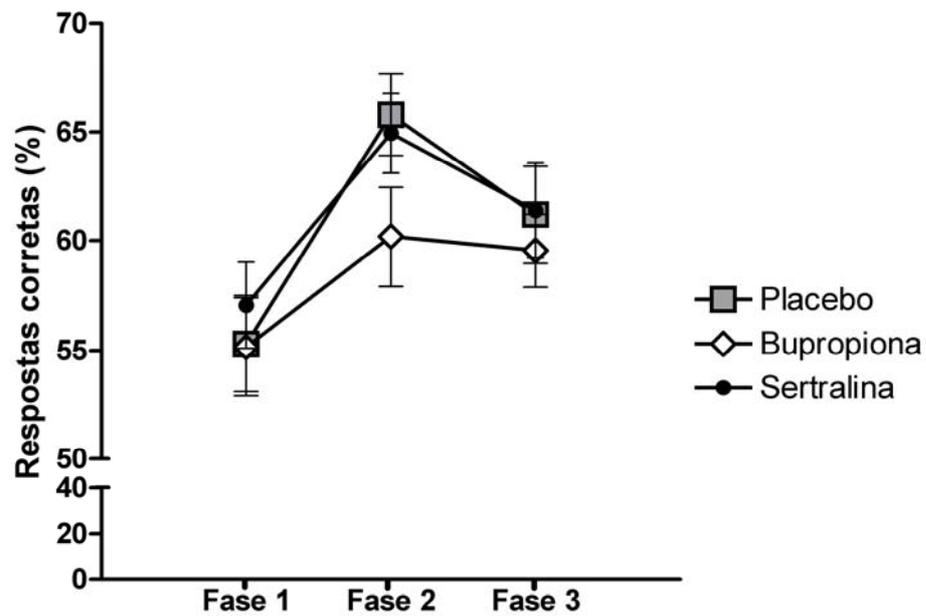


Figura 2: A memória de longo prazo foi mensurada após uma semana (sessão de teste). Houve um efeito de fase (ANOVA de medidas repetidas, $p < 0,04$). Nenhum efeito de grupo foi observado ($p > 0,05$). Resultados (média \pm EPM) de diferentes tratamentos são descritos como percentagem de respostas corretas.

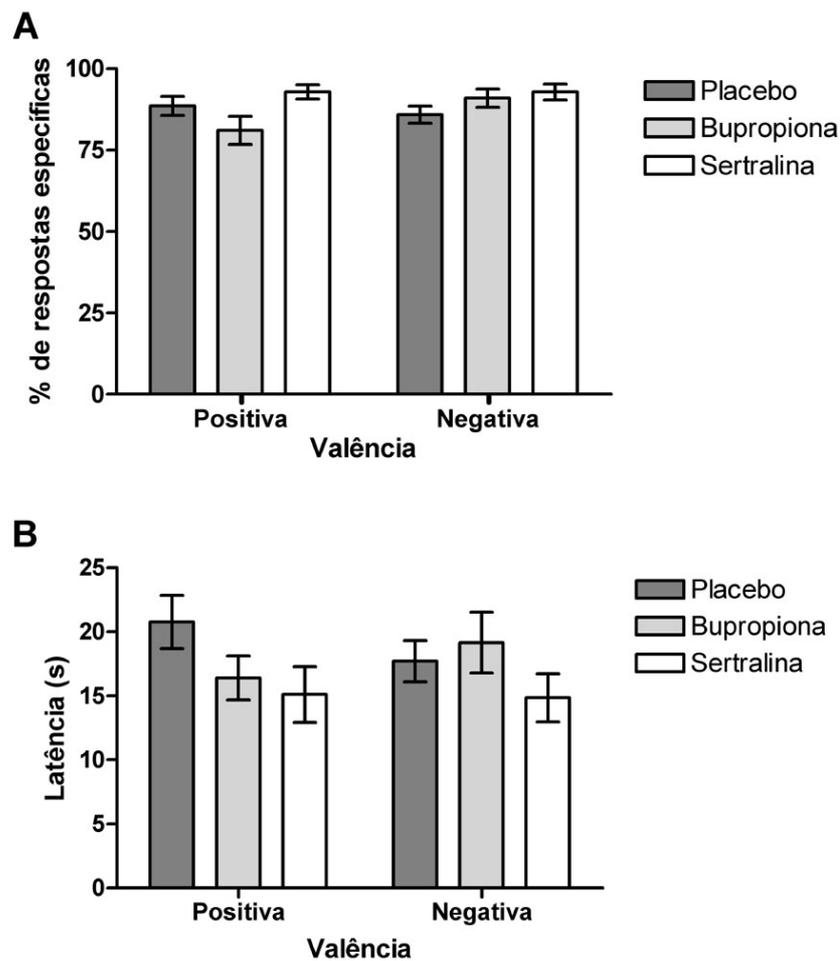


Figura 3: Efeito do tratamento agudo com bupropiona, sertralina e placebo no desempenho no teste de memória autobiográfica. (A) Percentagem de respostas específicas evocadas pelos sujeitos entre os grupos tratados. Nenhuma diferença significativa foi observada (ANOVA, $p > 0,05$); (B) Latência (em segundos) para evocar a memória após apresentação de palavras-pistas com valências alternantes. Nenhum efeito de grupo foi observado (ANOVA, $p > 0,05$). Os dados são apresentados como média \pm EPM.

CONCLUSÃO

O tratamento agudo com bupropiona (150 mg) ou sertralina (50 mg) em um estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo não influenciou o desempenho dos sujeitos nos seguintes desfechos que mensuram memória emocional de longo prazo:

- a) na evocação de uma história com conteúdo emocional, indutora de *arousal*, aprendida sete dias antes do teste;
- b) na evocação de memórias autobiográficas específicas evocadas a partir de palavras com diferentes valências afetivas (positiva e negativa) apresentadas como ‘pistas’ para a evocação;
- c) na latência para a evocação de memórias autobiográficas (mensurada em segundos) relacionadas a palavras com valência afetiva que consistiam de “pistas” para a evocação.

Sujeitos de todos os grupos (bupropiona, sertralina e placebo) apresentaram um melhor aprendizado para a parte intermediária ‘emotiva’ há história aprendida uma semana antes do teste.

ANEXO A

TESTES E ESCALAS UTILIZADOS

NARRATIVA DA VERSÃO EMOCIONAL DO TESTE DE CAHILL
(acompanhada da apresentação dos slides)

1. Uma mãe e seu filho estão saindo de casa pela manhã.
2. Ela está levando-o para visitar o local onde o pai da criança trabalha.
3. O pai é um técnico de laboratório no Victory Memorial Hospital.
4. Eles olham antes de atravessar uma rua movimentada.
5. Enquanto atravessava a rua, o garoto sofreu um terrível acidente, e o deixou em estado grave.
6. No Hospital, a equipe prepara a sala de emergências, para onde o garoto é levado, rapidamente.
7. Durante toda manhã a equipe cirúrgica lutou para salvar a vida do garoto.
8. Cirurgiões especializados são capazes de re-implantar os pés amputados do garoto.
9. Depois da cirurgia, enquanto o pai ficava com o garoto, a mãe saiu para telefonar para pré-escola de seu outro filho.
10. Nervosa, ela telefonou para a pré-escola para dizer que logo passaria lá para apanhar seu filho.
11. Indo buscar seu filho, ela chamou um táxi na parada de ônibus nº. 9.

QUESTIONÁRIO DO TESTE DE CAHILL**(aplicado uma semana após a apresentação dos slides)****SLIDE 1****1.1) O QUE ESTÁ REPRESENTADO NO SLIDE 1?**

- a) uma mãe e seu filho
- b) um pai e seu filho
- c) uma mãe e um pai
- d) ninguém está representado

1.2) O QUE A MÃE E O FILHO ESTÃO FAZENDO?

- a) comendo, à mesa
- b) saindo de casa
- c) caminhando
- d) andando de carro

1.3) ONDE ESTÃO A MÃE E O FILHO?

- a) na frente de uma escola
- b) na frente da casa deles
- c) numa parada de ônibus
- d) ao lado do carro deles

1.4) O QUE A MÃE ESTÁ FAZENDO?

- a) chaveando a porta da casa
- b) amarrando o sapato do seu filho
- c) entrando no carro dela
- d) está parada na entrada da porta

1.5) QUAL É A COR DA PORTA DA CASA?

- a) verde
- b) preta
- c) vermelha
- d) azul

1.6) O QUE ESTÁ VISÍVEL EM PRIMEIRO PLANO NA FOTO?

- a) grama
- b) árvores
- c) degraus
- d) entrada que leva à garagem

1.7) O QUE O GAROTO ESTÁ CARREGANDO?

- a) uma bola de futebol
- b) seu lanche
- c) uma mochila
- d) um ursinho de pelúcia

1.8) QUE PARTE DO DIA É?

- a) manhã
- b) tarde
- c) noite
- d) não foi mencionado

SLIDE 2**2.1) QUEM ESTÁ REPRESENTADO NO SLIDE 2?**

- a) mãe
- b) filho
- c) mãe e filho
- d) mãe e filho e outra pessoa ao fundo

2.2) O QUE ELES ESTÃO FAZENDO?

- a) estão parados de pé
- b) estão sentados
- c) estão caminhando
- d) estão correndo

2.3) ONDE ELES ESTÃO INDO?

- a) para a escola
- b) fazer compras
- c) ao local de trabalho do pai
- d) ao local de trabalho da mãe

2.4) QUAL A POSIÇÃO DE UM COM RELAÇÃO AO OUTRO?

- a) caminhando de braços dados
- b) caminhando de mãos dadas
- c) ele está segurando a jaqueta dela
- d) não há contato entre eles

2.5) QUAL A POSIÇÃO DE UM COM RELAÇÃO AO OUTRO, DO PONTO DE VISTA DOS OBSERVADORES?

- a) ele está à esquerda
- b) ele está à direita
- c) ele está na frente dela
- d) ele está atrás dela

2.6) CONTARAM A VOCÊ QUE ELES

- a) tinham planejado fazer isso há muito tempo
- b) fizeram isso impulsivamente
- c) fizeram isso depois de receber um telefonema
- d) esta informação não foi dada

2.7) A EXPRESSÃO FACIAL DELES É

- a) neutra
- b) triste
- c) feliz
- d) excitados

2.8) QUANTO DA CRIANÇA VOCÊ PODE VER ?

- a) o corpo inteiro
- b) dos ombros para cima
- c) da cintura para cima
- d) dos joelhos para cima

2.9) EM QUE DIREÇÃO ELES ESTÃO ANDANDO, RELATIVAMENTE AO OBSERVADOR?

- a) de encontro ao observador
- b) para longe do observador
- c) para a esquerda
- d) para a direita

SLIDE 3**3.1) QUEM OU O QUE ESTÁ REPRESENTADO A SEGUIR?**

- a) a mãe e o filho
- b) o pai
- c) todos os três
- d) um hospital

3.2) CONTARAM PARA VOCÊ QUE A OCUPAÇÃO DO PAI É:

- a) professor
- b) cirurgião
- c) técnico de laboratório
- d) diretor de hospital

3.3) O QUE O PAI ESTÁ FAZENDO NESTE SLIDE?

- a) trabalhando numa bancada de laboratório
- b) olhando no microscópio
- c) varrendo o chão
- d) fazendo pose, olhando diretamente para a câmera

3.4) EM RELAÇÃO AO OBSERVADOR, ELE ESTÁ OLHANDO:

- a) para a esquerda
- b) para a direita
- c) diretamente na direção do observador
- d) para o lado oposto ao do observador

3.5) REPRESENTADO AO FUNDO ESTÁ:

- a) um microscópio
- b) uma porta
- c) uma janela
- d) alguns produtos químicos

3.6) O PAI TEM:

- a) óculos
- b) barba
- c) ambos
- d) nenhum

SLIDE 4**4.1) QUEM ESTÁ REPRESENTADO NESTE SLIDE?**

- a) mãe
- b) mãe e filho
- c) pai
- d) pai e filho
- e) nenhum deles

4.2) O QUE A MÃE E O FILHO ESTÃO FAZENDO?

- a) entrando num carro
- b) entrando num ônibus
- c) esperando numa sinaleira
- d) olhando antes de atravessar a rua

4.3) EM QUE DIREÇÃO ELES ESTÃO OLHANDO, DO PONTO DE VISTA DO OBSERVADOR?

- a) ambos à esquerda
- b) ambos à direita
- c) a mãe à esquerda, e o filho diretamente para frente
- d) a mãe à direita, e o filho diretamente para frente

4.4) O QUE APARECE AO FUNDO?

- a) árvores
- b) uma casa
- c) um carro estacionado
- d) uma bicicleta

4.5) ONDE O GAROTO ESTÁ PARADO, COM RELAÇÃO À MÃE, DO PONTO DE VISTA DO OBSERVADOR?

- a) à direita
- b) à esquerda
- c) na frente dela
- d) atrás dela

4.6) ELES ESTÃO PARADOS AO LADO DE:

- a) uma placa de sinalização
- b) um carro estacionado
- c) uma sinaleira
- d) um poste telefônico

SLIDE 5

5.1) O QUE ESTÁ REPRESENTADO NESTE SLIDE?

- a) um cruzamento
- b) uma ambulância
- c) um carro batido, fora da rua
- d) um carro guincho com o carro

5.2) O QUE ACONTECEU NESTE SLIDE?

- a) o garoto viu acontecer um grave acidente
- b) o garoto foi ferido por um carro desgovernado
- c) o garoto viu um carro acidentado na calçada
- d) eles passaram pelo local de um pequeno acidente

5.3) CONTARAM A VOCÊ QUE O GAROTO:

- a) caiu inconsciente
- b) ficou gravemente ferido
- c) ficou preso sob o carro
- d) foi levemente ferido

5.4) QUEM ESTAVA VISÍVEL NO SLIDE?

- a) mãe
- b) garoto
- c) algumas pessoas desconhecidas
- d) ninguém

5.5) A COR DO CARRO FOTOGRAFADO ERA:

- a) verde
- b) cinza
- c) azul
- d) marrom

5.6) O CARRO ESTAVA COM A FRENTE:

- a) na direção do observador, à direita
- b) para longe do observador, à direita
- c) na direção do observador, à esquerda
- d) para longe do observador, à esquerda

5.7) ALÉM DO CARRO, VOCÊ PODE VER TAMBÉM:

- a) uma ambulância
- b) um carro-guincho
- c) outros carros passando
- d) um carro estacionado ao fundo

5.8) O QUE ESTÁ EM PRIMEIRO PLANO NO SLIDE?

- a) uma bicicleta
- b) um hidrante
- c) alguns cacos de vidro quebrado
- d) uma tampa de bueiro

5.9) A COR DO HIDRANTE ERA:

- a) branco
- b) amarelo
- c) vermelho
- d) com dois tons

SLIDE 6**6.1) O QUE ESTÁ REPRESENTADO NESTE SLIDE?**

- a) um carro-guincho
- b) uma ambulância
- c) uma rua congestionada
- d) um hospital

6.2) CONTARAM A VOCÊ QUE O PESSOAL DO HOSPITAL:

- a) preparou a sala de emergência para o garoto
- b) está atendendo as vítimas de um acidente de ônibus
- c) está se preparando para um treinamento de emergência para desastres
- d) isso não foi mencionado

6.3) QUAL É A COR DO HOSPITAL?

- a) verde
- b) azul claro
- c) cinza
- d) marrom claro

6.4) QUAL É O NOME DO HOSPITAL?

- a) Bannam County Hospital
- b) County Hospital
- c) Victory Memorial Hospital
- d) St. Vincent's Hospital

6.5) QUE TIPO DE VEÍCULOS APARECEM NA FRENTE DO HOSPITAL?

- a) carros
- b) ambulâncias
- c) caminhões de abastecimento
- d) nenhum aparece

6.6) QUANTO DO HOSPITAL ESTÁ VISÍVEL?

- a) apenas o térreo
- b) térreo e segundo andar
- c) vários pavimentos
- d) vários pavimentos e o telhado

SLIDE 7**7.1) O QUE ESTÁ REPRESENTADO NESTE SLIDE?**

- a) mãe
- b) cirurgiões
- c) pai
- d) enfermeiras

7.2) ONDE ESTÃO OS CIRURGIÕES?

- a) numa sala de operações
- b) se lavando para a cirurgia
- c) no saguão
- d) numa porta

7.3) OS CIRURGIÕES ESTÃO:

- a) falando com os pais do garoto
- b) fazendo exercícios de rotina
- c) atendendo o garoto
- d) isso não foi mencionado

7.4) QUE PESSOAS ESTÃO VISÍVEIS?

- a) garoto e cirurgiões
- b) vários cirurgiões ao fundo
- c) vários cirurgiões ao fundo e um em primeiro plano
- d) dois cirurgiões em primeiro plano

7.5) O CIRURGIÃO EM PRIMEIRO PLANO ESTÁ USANDO:

- a) apenas um avental cirúrgico
- b) um avental e um gorro cirúrgicos
- c) óculos e avental cirúrgico
- d) tudo isso

7.6) QUAL A EXPRESSÃO EM SUA FACE?

- a) triste
- b) feliz
- c) neutro
- d) chocado

7.7) CONTARAM A VOCÊ QUE OS CIRURGIÕES TRABALHARAM:

- a) durante toda manhã
- b) durante todo dia
- c) durante toda tarde
- d) isso não foi mencionado

SLIDE 8

8.1) O QUE ESTÁ REPRESENTADO NESTE SLIDE?

- a) médicos conversando com enfermeiras
- b) pai e mãe
- c) o garoto depois da cirurgia
- d) o pai e o garoto

8.2) O QUE FOI FEITO AO GAROTO?

- a) foram colocados enxertos de pele nas suas pernas
- b) seus pés foram re-implantados
- c) suas pernas quebradas estavam no gesso
- d) isso não foi mencionado

8.3) QUE PARTE DO GAROTO É MOSTRADA?

- a) apenas a cabeça
- b) o corpo todo
- c) apenas as pernas
- d) apenas o tronco

8.4) ONDE SÃO VISÍVEIS CICATRIZES NO CORPO?

- a) nos pés
- b) perto dos tornozelos
- c) nos joelhos
- d) não há cicatriz visível

8.5) O QUE MAIS ESTÁ REPRESENTADO, ALÉM DO GAROTO?

- a) uma ferramenta cirúrgica
- b) material de acesso venoso para soro.
- c) travesseiro
- d) nada

8.6) QUAL É A POSIÇÃO DO GAROTO?

- a) deitado de barriga para baixo
- b) deitado de barriga para cima
- c) deitado de lado
- d) sentado

SLIDE 9**9.1) QUEM ESTÁ INDO EMBORA DO HOSPITAL ?**

- a) o pai
- b) a mãe
- c) a mãe e o filho
- d) a mãe e o pai

9.2) POR QUE A MÃE ESTÁ INDO EMBORA?

- a) para chamar seus pais
- b) está atrasada para o seu trabalho
- c) para telefonar para a escola de seu outro filho
- d) tem um compromisso com hora marcada

9.3) O QUE ELA ESTÁ SEGURANDO EM SUA MÃO?

- a) sua bolsa
- b) suas chaves
- c) uma bola de futebol
- d) nada

9.4) PERTO DO QUE ELA ESTÁ ANDANDO?

- a) um posto policial
- b) uma estação de trem
- c) uma biblioteca
- d) um arranha-céu

9.5) EM DIREÇÃO A QUE ELA ESTÁ ANDANDO?

- a) uma sinaleira
- b) um ponto de taxi
- c) um vendedor ambulante
- d) uma cabine telefônica

9.6) ELA ESTÁ DE FRENTE PARA ONDE?

- a) para o observador
- b) para o lado oposto ao do observador
- c) caminhando para a esquerda
- d) caminhando para a direita

9.7) ONDE ESTÁ A BOLSA DA MÃE?

- a) em sua mão
- b) sobre seu ombro
- c) ela não está carregando uma bolsa

9.8) NO MEIO DO SLIDE TEM:

- a) uma árvore alta
- b) um sinal de PARE
- c) um poste
- d) uma lata de lixo

SLIDE 10**10.1) ONDE ESTÁ A MÃE?**

- a) num carro de polícia
- b) no meio-fio
- c) numa cabine telefônica
- d) entrando num taxi

10.2) PARA QUEM A MÃE TELEFONOU?

- a) seus pais
- b) seu chefe
- c) a escola do seu filho
- d) a companhia de taxi

10.3) EM QUE ELA ESTÁ APOIADA?

- a) uma bola de futebol
- b) sua bolsa
- c) um guia telefônico
- d) na porta

10.4) ONDE ESTÁ O TELEFONE, EM RELAÇÃO À MÃE, DO PONTO DE VISTA DO OBSERVADOR?

- a) na direita
- b) na esquerda
- c) atrás da mãe
- d) não está visível

10.5) A MÃE FOI DESCRITA COMO:

- a) sentindo-se cansada
- b) sentindo-se desesperada
- c) correndo atrasada
- d) sentindo-se ansiosa

SLIDE 11

11.1) ONDE ESTÁ A MÃE AGORA?

- a) numa parada de ônibus
- b) num ponto de taxi
- c) em casa
- d) do lado de fora do prédio do seu escritório

11.2) O QUE ELA ESTÁ FAZENDO NA PARADA DE ÔNIBUS?

- a) esperando um ônibus
- b) tentando chamar um taxi
- c) atravessando a rua
- d) procurando suas chaves

11.3) ONDE ELA ESTÁ INDO?

- a) falar com os professores do seu filho
- b) buscar seu outro filho
- c) na casa dos seus pais
- d) não estava claro

11.4) O QUE ESTÁ REPRESENTADO À DIREITA EM PRIMEIRO PLANO?

- a) uma lata de lixo
- b) um banco
- c) uma placa de trânsito
- d) um ônibus aproximando-se

11.5) QUAL É O NÚMERO REPRESENTADO NA PLACA?

- a) 25 km/h
- b) 35 km/h
- c) 40 km/h
- d) não dá para ler

11.6) QUAL O NÚMERO DA PARADA DE ÔNIBUS EM QUE ELA ESTÁ ESPERANDO?

- a) 3
- b) 12
- c) 9
- d) 15

BDI (BECK DEPRESSION INVENTORY)

Neste questionário existem grupos de afirmativas. Por favor, leia cuidadosamente cada um deles. A seguir, selecione a afirmativa, em cada grupo que melhor descreve como você sentiu na SEMANA QUE PASSOU, INCLUINDO O DIA DE HOJE. Desenhe um círculo em torno do número ao lado da afirmativa que houver selecionado. Certifique-se de ler todas as afirmativas de cada grupo antes de fazer sua escolha.

1. 0 - Não me sinto triste
1 - Sinto-me triste
2 - Sinto-me triste o tempo todo e não consigo sair disto
3 - Estou muito triste e tão infeliz que não posso agüentar

2. 0 - Não estou particularmente desencorajado(a) quanto ao futuro
1 - Sinto-me desencorajado(a) quanto ao futuro.
2 - Sinto que não tenho mais nada por esperar.
3 - Sinto que o futuro é sem esperança e que as coisas não podem melhorar.

3. 0 - Não me sinto fracassado.
1 - Sinto que falhei mais do que o indivíduo médio.
2 - Quando olho para trás em minha vida, tudo que vejo é uma porção de fracassos.
3 - Sinto que sou um fracasso completo como pessoa.

4. 0 - Sinto-me satisfeito com as coisas como sempre senti.
1 - Não gosto das coisas como gostava antes.
2 - Não consigo mais sentir satisfação real com coisa alguma.
3 - Estou insatisfeito(a) ou aborrecido(a) com tudo.

5. 0 - Não me sinto particularmente culpado(a).
1 - Sinto-me culpado(a) boa parte do tempo.
2 - Sinto-me muito culpado(a) a maior parte do tempo.
3 - Sinto-me culpado(a) o tempo todo.

6. 0 - Não sinto que esteja sendo punido(a).
1 - Sinto que possa ser punido(a).
2 - Espero ser punido(a).
3 - Sinto que estou sendo punido(a).

7. 0 - Não me sinto desapontado(a) comigo mesmo(a).
1 - Sinto-me desapontado(a) comigo mesmo(a).
2 - Sinto-me aborrecido(a) comigo mesmo(a).
3 - Eu me odeio.

8. 0 - Não acho que sou pior que os outros.
1 - Critico-me por minhas fraquezas e erros.
2 - Responsabilizo-me o tempo todo por minhas falhas.
3 - Culpo-me por todas as coisas ruins que acontecem.

9. 0 - Não penso nunca em me matar.
1 - Às vezes penso em me matar, mas não levo isso adiante.
2 - Gostaria de me matar.
3 - Eu me mataria mas falta oportunidade.
10. 0 - Não costumo chorar mais do que o normal.
1 - Choro mais agora do que antes.
2 - Atualmente choro o tempo todo.
3 - Eu costumava conseguir chorar, mas agora não consigo, mesmo querendo.
11. 0 - Agora as coisas não me irritam mais do que antes.
1 - Fico chateado(a) ou irritado(a) mais facilmente que antes.
2 - Atualmente, sinto-me irritado(a) o tempo todo.
3 - Já não me irrita mais com as coisas como antes.
12. 0 - Não perdi o interesse nas outras coisas ou pessoas.
1 - Interesse-me menos do que antes pelas outras pessoas.
2 - Perdi a maior parte do meu interesse nas outras pessoas.
3 - Perdi todo o meu interesse nas outras pessoas.
13. 0 - Tomo decisões mais ou menos tão bem quanto antes.
1 - Adio minhas decisões mais do que antes.
2 - Tenho muito mais dificuldades em tomar decisões do que antes.
3 - Não consigo mais tomar decisão alguma.
14. 0 - Não sinto que minha aparência seja pior do que antes.
1 - Preocupo-me por estar parecendo velho(a) ou sem atrativos.
2 - Sinto que há mudanças permanentes em minha aparência que me fazem parecer sem atrativos.
3 - Considero-me feio(a).
15. 0 - Posso trabalhar tão bem quanto antes.
1 - Preciso de mais força para começar qualquer coisa.
2 - Tenho que me esforçar demais para fazer qualquer coisa.
3 - Não consigo fazer nenhum trabalho.
16. 0 - Durmo tão bem quanto de costume.
1 - Não durmo tão bem quanto costumava.
2 - Acordo um ou duas horas mais cedo que de costume e tenho dificuldade de voltar a dormir.
3 - Acordo várias horas mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir.
17. 0 - Não fico mais cansado(a) do que ficava antigamente.
1 - Fico cansado(a) com mais facilidade do que antes.
2 - Sinto-me cansado(a) ao fazer qualquer coisa.
3 - Estou cansado(a) demais para fazer qualquer coisa.
18. 0 - Meu apetite continua como de costume.
1 - Meu apetite não é tão bom quanto costumava ser.
2 - Meu apetite está muito pior agora.
3 - Não tenho mais nenhum apetite.

19. 0 - Não tenho perdido peso ultimamente.
1 - Emagreci mais de dois quilos e meio.
2 - Emagreci mais de cinco quilos.
3 - Emagreci mais de sete quilos.
20. 0 - Não tenho maiores preocupações com a minha saúde.
1 - Problemas físicos (dores de cabeça, estômago, prisão de ventre, etc...) me preocupam.
2 - Estou preocupado(a) com problemas físicos e isto me dificulta pensar em outras coisas.
3 - Estou muito ocupado com meus problemas físicos e isso me impede de pensar em outras coisas.
21. 0 - Ultimamente não tenho observado mudanças no meu interesse sexual.
1 - Estou menos interessado(a) em sexo do que costumava.
2 - Estou bem menos interessado(a) em sexo atualmente.
3 - Perdi completamente o interesse sexual.

ESCORE TOTAL: _____

TESTE DE SCOTT & WILLIAMS

PALAVRAS-TREINO

- **Desgraça** - Memória evocada:

Latência (em seg) ____ () Memória específica () Memória Geral () Sem evocação

- **Vida** - Memória evocada:

Latência (em seg) ____ () Memória específica () Memória Geral () Sem evocação

- **Férias** - Memória evocada:

Latência (em seg) ____ () Memória específica () Memória Geral () Sem evocação

TESTE

- **Feliz** - Memória evocada:

Latência (em seg) ____ () Memória específica () Memória Geral () Sem evocação

- **Arrependido (a)** - Memória evocada:

Latência (em seg) ____ () Memória específica () Memória Geral () Sem evocação

- **Seguro (a)** - Memória evocada:

Latência (em seg) ____ () Memória específica () Memória Geral () Sem evocação

- **Brabo (a)** - Memória evocada:

Latência (em seg) ____ () Memória específica () Memória Geral () Sem evocação

• **Interessado** - Memória evocada:

Latência (em seg) ____ () Memória específica () Memória Geral () Sem evocação

• **Desajeitado (a)** - Memória evocada:

Latência (em seg) ____ () Memória específica () Memória Geral () Sem evocação

• **Bem sucedido (a)** - Memória evocada:

Latência (em seg) ____ () Memória específica () Memória Geral () Sem evocação

• **Magoado (a)** - Memória evocada:

Latência (em seg) ____ () Memória específica () Memória Geral () Sem evocação

• **Surpreendido (a)** - Memória evocada:

Latência (em seg) ____ () Memória específica () Memória Geral () Sem evocação

• **Solitário (a)** - Memória evocada:

Latência (em seg) ____ () Memória específica () Memória Geral () Sem evocação

Em caso de dúvida se a memória evocada for geral ou específica, adota-se o procedimento de Williams e Broadbent (1986):

- **Em que data ocorreu a memória evocada?**
- **Em que dia da semana ou hora do dia ocorreu a memória evocada?**

Caso o sujeito responda a uma dessas perguntas, a memória será considerada específica.

ANEXO B

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

CONSENTIMENTO INFORMADO

AUTORIZAÇÃO PARA PARTICIPAR DE UM PROJETO DE PESQUISA

Nome do estudo: Estudo duplo-cego dos efeitos cognitivos agudos da bupropiona e da sertralina em voluntários normais

Instituições: Departamento de Bioquímica da UFRGS e Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

Equipe de Pesquisadores: André Carvalho, Cristiano Köhler, Pablo Stürmer, Bianca Barea, Eduardo Cruz, Bruno Reichman, Márcia L. F. Chaves e Ivan Izquierdo.

Pesquisador Responsável: Márcia L. F. Chaves (Telefone para contato 051- 99870352/ 33168000)

Nome do participante: _____

1) OBJETIVO DESTE ESTUDO

A finalidade deste estudo é avaliar os efeitos dos antidepressivos sobre a capacidade de memória, sobretudo aquelas relacionadas às emoções.

2) EXPLICAÇÃO DOS PROCEDIMENTOS

Você será sorteado para receber uma das seguintes substâncias: sertralina 50 mg (um antidepressivo atualmente muito utilizado e seguro, que na dose empregada pode provocar os seguintes efeitos clínicos e adversos: nervosismo, ansiedade, diminuição da concentração, sonolência, insônia, náuseas, diarreia e erupções cutâneas), ou bupropiona 150 mg (que na dose empregada pode provocar, como efeitos adversos, insônia, ansiedade, agitação, e convulsões em pacientes suscetíveis, uma vez que reduz o limiar convulsivante. Menos frequentemente, pode elevar a pressão arterial em hipertensos, provocar boca seca, psicose, confusão mental ou farmacodermia), ou uma substância sem ação medicamentosa qualquer (amido) numa cápsula absolutamente idêntica às que contêm as medicações anteriores. Terá também que responder perguntas e testes que fazem parte do questionário usado no estudo. Os testes e escalas utilizados avaliam memória emocional, humor, bem como dados gerais de identificação. Haverá um tempo de 3 a 6 horas entre a administração dos fármacos e a aplicação dos testes. Durante esse intervalo você poderá transitar pelas dependências do campus da UFRGS e serão oferecidos livros e revistas para distraí-lo. Dois dos pesquisadores médicos responsáveis (André Carvalho e Márcia Chaves) estarão disponíveis para prestar atendimento caso ocorram efeitos adversos.

Sua participação é voluntária. Se concordar, a administração da cápsula de uma das medicações e a aplicação do questionário com testes e escalas serão realizadas.

3) POSSÍVEIS RISCOS E DESCONFORTOS

Os possíveis desconfortos do presente estudo são a ingestão de uma cápsula que pode conter sertralina, bupropiona ou amido, bem como as perguntas e o tempo dispensado com todos os procedimentos, inclusive a entrevista.

4) DIREITO DE DESISTÊNCIA

Você pode desistir de participar a qualquer momento.

5) SIGILO

Todas as informações obtidas neste estudo poderão ser publicadas com finalidade científica, preservando-se o completo anonimato dos participantes.

6) CONSENTIMENTO

Declaro ter lido – ou me foram lidas – as informações acima antes de assinar este formulário. Foi-me dada ampla oportunidade de fazer perguntas, esclarecendo plenamente minhas dúvidas. Por este instrumento, tomo parte, voluntariamente, do presente estudo.

Porto Alegre, ____ de _____ de 2004.

Assinatura do voluntário

Assinatura da testemunha

Assinatura do pesquisador responsável