# FELIPE D'ALESSANDRO FERREIRA CORCHS

Serotonina e sensibilidade a estímulos relacionados ao trauma no transtorno de estresse pós-traumático remitido com inibidores seletivos de recaptura de serotonina

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Psiquiatria

Orientador: Prof. Dr. Márcio Antonini Bernik

São Paulo

2008

### Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Corchs, Felipe D'Alessandro Ferreira

Serotonina e sensibilidade a estímulos relacionados ao trauma no transtorno de estresse pós-traumático remitido com inibidores seletivos de recaptura de serotonina / Felipe D'Alessandro Ferreira Corchs. -- São Paulo, 2008.

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

Área de concentração: Psiquiatria. Orientador: Marcio Antonini Bernik.

Descritores: 1.Transtornos de estresse pós-traumático 2.Triptofano 3.Serotonina 4.Inibidores de captação de serotonina

USP/FM/SBD-439/08

## Agradecimentos

Antes de tudo agradeço a todos os pacientes pela enorme disponibilidade e boa vontade essenciais para conclusão do experimento. Agradeço a toda a equipe do LIM 23 (Mônica Estavarengo, Eliene Costa e Claudia Garcia) pela ajuda na realização dos procedimentos, a assessora de imprensa do IPq-HCFMUSP Julieta pela divulgação da pesquisa, o serviço de nutrição pela orientação e fornecimento da dieta para reposição de triptofano, o Prof. Mário Peres pela ajuda na obtenção dos critérios para aceitação neste programa de Pós- graduação e a Psicóloga Maria Rita do IOT-HC-FMUSP pela ajuda na obtenção de pacientes.

Agradeço ainda toda a equipe do LIM 27, especialmente a Professora Nádia Raposo e suas alunas Patrícia e Alaione, pela ajuda procedimentos de preparação das misturas, coleta de sangue e análises clínicas dos mesmos. Ainda pela ajuda na preparação das misturas procedimentos de randomização agradeço as psicólogas Carolina Perroni e Cristiane Lima (AMBAN) e por toda a ajuda em diversas áreas as secretárias do PROTER (Luciana e Alesssandra), do AMBAN (Luciana), da Pósgraduação (Eliza) e Leila Maria dos Santos.

Agradeço especialmente a Professora Clarice Gorenstein pela ajuda no desenvolvimento das escalas visuais analógicas e o Prof. David J Nutt e sua equipe da Unidade de Psicofarmacologia da Universidade de Bristol no Reino Unido (Ann Rich, Sean Hood, John Potokar e Kelly Morris) pela ajuda essencial no desenvolvimento da metodologia.

Também fico grato ao meu orientador Prof. Dr. Márcio Bernik, a Dra. Elaine Henna (LIM 23) pela ajuda na elaboração da metodologia das medidas fisiológicas, o Dr. Marco Aurélio Peluso pelo suporte com a POMSs, Prof. Dr. Hildeberto Tavares Jr. pela ajuda na revisão do projeto inicial e à Marina Bagnara e Tifani Nosow pela ajuda na coleta de dados.

Agradeço enormemente a Ajinomoto do Brasil, especialmente Lucienne Nii pelo fornecimento dos aminoácidos, a Ottens Flavors, especialmente Mario J. C. Slikta, pelo fornecimento das essências e a FAPESP pelo apoio financeiro.

Finalmente agradeço a minha família, a minha namorada Tathiana latauro, e os amigos Ana Paula de Franco e Adriano dos Santos e todos aqueles que deram apoio a conclusão dessa tese.

# Normatização adotada

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

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

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

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

"O fisiologista do futuro nos dirá tudo o que pode se saber sobre o que está acontecendo dentro do organismo se comportando. Sua contribuição vai ser um importante avanço sobre a analise do comportamento por que a última é necessariamente 'histórica' – ou seja, é confinada a relações funcionais apresentando lacunas temporais... O que ele descobrir não pode invalidar as leis da ciência do comportamento, mas tornará a figura da ação humana mais próxima do completo" (Skinner 1974 pp. 236-237)

# Sumário

1.	Introdução1	
1.1	. DEPLEÇÃO AGUDA DE TRIPTOFANO4	ļ
1.2	. DEPLEÇÃO AGUDA DE TRIPTOFANO E CONDIÇÕES PSIQUIÁTRICAS 8	)
<b>2.</b>	Objetivos11	
<i>3.</i>	Casuística e Métodos12	)
3.1	. DESENHO DO ESTUDO12	<u>.</u>
3	. SUJEITOS	3
	. PROCEDIMENTOS	)
3.4	. AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS SUBJETIVOS23	;
3.5	. MEDIDAS CARDIOVASCULARES25	
3.6	. NÍVEIS PLASMÁTICOS DE TRIPTOFANO26	)
3.7 3	. ANÁLISE ESTATÍSTICA	
4.	Resultados30	)
4.1	. ESCORES DE SINTOMAS INICIAS	)
4.2	. NÍVEIS PLASMÁTICOS DE TRIPTOFANO30	)
4.3	. PARÂMETROS SUBJETIVOS31	-
4.4		
4.5	. ANÁLISES QUALITATIVAS E DE SUJEITOS ÚNICOS42	
<b>5.</b>	Discussão44	ļ.
<i>6.</i>	Conclusões53	)
<i>7.</i>	Anexos54	ļ
7.1 PACIENTE	. ANEXO A - DIETA POBRE EM TRIPTOFANO E ORIENTAÇÕES AO 54	
7.2	. ANEXO B - ESCALAS MODIFICADAS PARA A VERSÃO "ESTADO" 55	)
	. ANEXO C – TESTES <i>POST HOC</i> DE SIDAK PARA O PARÂMETRO AS ANOVAS DE MEDIDAS REPETIDAS57	,

8. Referências	93
OBSERVADOS DOS TESTES DE WILCOXON TESTADOS	92
7.5. ANEXO E – SIMULAÇÕES DOS TAMANHOS DOS EFEITOS E	PODERES
OBSERVADOS (POD. OBS.) DOS TESTES REALIZADOS	84
SIGNIFICÂNCIAS (SIG.), TAMANHOS DOS EFEITOS (TAM. EF.) E PODERES	
7.4. ANEXO D – GRAUS DE LIBERDADE (GL), ANOVA (F),	

# Lista de Tabelas

Tabela 1 - Dados clínicos e demográficos dos pacientes	16
Tabela 2 - Composição da mistura de aminoácidos	21
Tabela 3 - Simulação do poder estatístico com estudo piloto	29
Tabela 4 - Níveis plasmáticos de triptofano	31
Tabela 5 - Análise das sub-escalas dos Perfis de Estados de Humor ve	rsão
estado (POMSs)	39

# Lista de Figuras

Figura 1 - Gráfico hipotético da concentração plasmática de triptofano nos
dias controle e Depleção de Triptofano Aguda6
Figura 2 - Representação esquemática do processo de depleção de
triptofano no organismo6
Figura 3 - Relação de sujeitos triados, excluídos e selecionados para o
estudo14
Figura 4 - Médias dos escores das Escalas Visuais Analógicas (VASs) ao
longo das sessões experimentais33
Figura 5 - Escalas Visuais Analógicas (VASs) reunidas por grupamento de
sintomas nos dias depleção de Triptofano Aguda (DTa) e Falsa (DTf)34
Figura 6 - Escores da Escala Visual Analógica (VAS) "triste"ao longo das
sessões experimentais35
Figura 7 - Escores do Inventário de Ansiedade de Spielberger (SSAI) ao
longo das sessões experimentais37
Figura 8 - Escores da Escala de Trauma de Davidson versão estado (DTSs)
ao longo das sessões experimentais38
Figura 9 – Escores da Perfis de Estados de Humor versão "estado" (POMSs)
total ao longo das sessões39
Figura 10 – Médias das Frequências Cardiacas (FC) e Pressões Arteriais
Sistólicas (PAS) e Diastólicas (PAD) nas condições de Depleção de
Triptofano aguda (DTa) e falsa (DTf) nos momentos das exposições41
Figura 11 - Escores de cada sujeito nos momentos das provas
comportamentais nas condições Depleção de Triptofano aguda (DTa) e falsa

(DTf) para as Escalas Visuais Analógicas (VASs), Inventário de Ansiedade
de Sipielberger (SSAI), Escala de Trauma de Davidson versão estado
(DTSs) e Perfis de Estados de Humor versão estado (POMSs)43
Figura 12 - Categorias de respostas defensivas48

### Lista de Abreviaturas

5-HT - Serotonina

Agor. - Agorafobia

ANOVA - Análise de Variância

CRF - Fator Liberador da Corticotropina (Corticotropin-Releasing Factor)

CCK-4 – Colecistocinina Tetrapeptídeo

DTa - Depleção de Triptofano Aguda

DTf – Depleção de Triptofano Falsa

AD - Antidepressivo

BDI – Inventário de Depressão de Beck (Beck Depression Inventory)

BHE - Barreira Hemato-Encefálica

CEAPPesq – Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital

DTS – Escala de Trauma de Davidson (Davidson Trauma Scale)

EA - Esfericidade Assumida

FC - Frequência Cardíaca

FDC – Felipe D. Corchs

FEBEM - Fundação Estadual para o Bem-Estar do Menor

FMUSP – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

GG - Greenhouse-Geisser

GL - Graus de Liberdade

HAM-A – Escala de ansiedade de Hamilton

HAM-D – Escala de Ansiedade de Hamilton

IMAO - Inibidores da Monoamino Oxidase

ISRS – Inibidor Seletivo de Recaptura de Serotonina

LNAA – Grandes Aminoácidos Neutros (Large Neutral Amino Acids)

MB – Márcio Bernik

M.I.N.I. – Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (*Mini International Neuropsychiatric Interview*)

NDR - Núcleo Dorsal da Rafe

OMS - Organização Mundial de Saúde

PAD - Pressão Arterial Diastólica

PAS - Pressão Arterial Sistólica

Pod. Obs. – Poder Observado

POMS – Perfis de Estados de Humor (*Profile of Mood States*)

Sig. - Significância

SNC - Sistema Nervoso Central

SSAI – Inventário de Ansiedade de Spielberger – estado (*Spielberger*State Anxiety Inventory)

STAI – Inventário de Ansiedade de Spielberger – traço (*Spielberger Trait Anxiety Inventory*)

TAG – Transtorno de Ansiedade Generalizada

Tam. Ef. - Tamanho do Efeito

TAS - Transtorno de Ansiedade Social

TOC – Transtorno Obsessivo-Compulsivo

TDM – Transtorno Depressivo Maior

TEPT - Transtorno do Estresse Pós-Traumático

TP - Transtorno do Pânico

TRP - Triptofano

VAS – Escalas Visuais Analógicas (Visual Analogue Scales)

### Resumo

Corchs, FDF. Serotonina e sensibilidade a estímulos relacionados ao trauma no Transtorno de Estresse Pós-Traumático remitido com Inibidores Seletivos de Recaptura de Serotonina [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008.

INTRODUCÃO: Apesar dos Inibidores Seletivos da Recaptura da Serotonina (ISRSs) serem a primeira escolha no tratamento do Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT) seu mecanismo de ação não é completamente compreendido. Possivelmente, um aumento na resiliência ao estresse esteja envolvido. Como a serotonina (5HT) ajuda a mediar as respostas ao estresse em outros transtornos ansiosos, o paradigma de Depleção de Triptofano Aguda (DTa) foi usado para diminuir a 5HT central em Pacientes com TEPT remitido com ISRSs. MÉTODOS: Dez pacientes com TEPT (diagnosticados pela Mini Entrevista Neuropsiguiátrica Internacional) que tiveram resposta completa com um ISRS (Escala de Impressões Clínicas Globais de Melhora 1-2 por pelo menos 3 meses) foram selecionados para o experimento. Os pacientes foram testados em duas ocasiões diferentes separadas por uma semana nas quais os pacientes receberam uma mistura contendo grandes aminoácidos neutros ou com (Depleção de Triptofano Falsa [DTf]; dia controle) ou sem triptofano (dia DTa). Auto relatos de ansiedade e humor, bem como medidas cardiovasculares, foram obtidos ao longo dos testes. Cinco horas e meia após a ingestão da mistura os pacientes foram re-expostos aos seus traumas através do procedimento de imaginação guiada de Pitman. RESLTADOS: Esses procedimentos provocaram elevados escores nas medidas avaliadas em ambos os dias. com respostas significativamente mais intensas no dia DTa conforme avaliado pelas Escalas Visuais Analógicas (DTa 47,57 [21,75] -v- DTf 20,71 [18,4]; p=0,001), Escala de Trauma de Davidson (29,4 [12,7] -v- 15,7 [7,79]; p=0,001), Inventário de Ansiedade de Spielberger - versão Estado (28,9 [11,03] -v- 18,5 [10,13]; p=0,066, e Perfis de Estados de Humor (p<0,001). CONCLUSÕES: Esses dados são os primeiros a demonstrar que a depleção de 5HT piora as respostas subjetivas a re-experimentação de memórias traumáticas no TEPT e sugere que o aumento na função da 5HT induzida por ISRSs diminui os sintomas de TEPT, especialmente sob provocação, i.e. 5HT ajuda a mediar a resiliência ao estresse. Além de fornecer insights sobre o como os ISRSs funcionam no TEPT, esses dados também oferecem uma abordagem de potenciais novos tratamentos para esse transtorno.

Descritores: 1. Transtornos de Estresse Pós-Traumáticos 2. Triptofano 3. Serotonina 4. Inibidores de Captação da Serotonina

# Summary

Corchs, FDF. Serotonin and sensibility to trauma-related stimuli in Selective Serotonin Reuptake Inhibitors Posttraumatic Stress Disorder [thesis]. São Paulo: Faculty of Medicine, University of São Paulo (Brazil); 2008.

INTRODUCTION: Although Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) are the first-line Posttraumatic Stress Disorder (PTSD) treatments their mechanism of action is unclear, but possibly improvement of stress resilience is involved. As serotonin (5HT) helps regulate stress responses in other anxiety disorders, the acute tryptophan depletion (aTD) technique was used to lower brain 5HT in SSRSs-remitted PTSD patients. METHODS: Ten patients with PTSD (Mini-International Neuropsychiatric Interview diagnosed) who had made a full recovery on SSRIs (Clinical Global Impressions Improvement Scale 1-2 for at least 3 months) were enrolled in the experiment. Patients were tested on 2 separate occasions a week apart each session they received a drink containing large neutral amino acids either with (Sham Depletion [SD]; control day) or no tryptophan (aTD day). Self reports of anxiety and mood, as well as cardiovascular measures, were obtained throughout the tests. At 5.5 hours after the drink subjects were reexposed to their trauma using a modification of Pitman's imagery guided method. RESULTS: These procedures provoked elevated ratings on both days, with significantly more marked responses on the aTD day according to Visual Analogue Scales (aTD 47.57 [21.75] -v- SD 20.71 [18.4]; p=0.006), Davidson Trauma Scale (29.4 [12.7] -v- 15.7 [7.79]; p=0.001), Spielberger State Anxiety Inventory (28.9 [11.03] -v- 18.5 [10.13]; p=0.066, and Profile of Mood States (p<0.001). CONCLUSIONS: These data are the first to show that 5HT depletion worsens the subjective responses to reliving traumatic memories in PTSD and suggest that that SSRI-induced increases in 5HT function restrains PTSD symptoms, especially under provocation, i.e. 5HT helps mediate resilience to stress. As well as giving insights into how SSRIs work in PTSD, these data may also offer a translational approach to potential new treatments for this disorder.

Descriptors: 1. Post-traumatic Stress Disorders 2. Tryptophan 3. Serotonin 4. Serotonin Uptake Inhibitors

# 1. INTRODUÇÃO

O Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT) foi estabelecido como uma entidade diagnóstica pela primeira vez em 1980 no DSM III (American Psychiatric Association, 1980). Desde então, esforços têm sido realizados numa tentativa de conhecer melhor este transtorno uma vez que este leva a um importante prejuízo funcional e onerosas conseqüências financeiras ao indivíduo e a sociedade (Kessler, 2000) tanto direta quanto indiretamente (por exemplo, transtorno depressivo e uso excessivo de álcool e drogas). A Organização Mundial de Saúde (OMS) no seu estudo *Global Burden of Disease* (Michaud et al., 2001) estima que em 2002 a exposição a eventos traumáticos como acidentes automobilísticos, guerras e violência serão a 3ª, 8ª e 12ª principais causas de incapacitação, sugerindo que as taxas de TEPT continuarão subindo.

A síndrome consiste de três grupamentos de sintomas, a saber: (1) re-experimentar de forma patológica o trauma, o que ocorre na forma de pesadelos, pensamentos intrusivos, *flashbacks* e sofrimento quando exposto a lembranças do trauma; (2) esquiva de situações relacionadas ou que lembrem o trauma, incluindo entorpecimento emocional manifestado por diminuição do interesse por atividades, isolamento e afeto empobrecido; e (3) sintomas de hiperexcitabilidade, incluindo resposta de sobressalto exacerbada, dificuldade de concentração e hiperatividade autonômica (American Psychiatryc Association, 1994).

O transtorno de estresse pós-traumático responde a uma ampla gama de tratamentos medicamentosos e psicoterápicos, mas os Inibidores Seletivos da Recaptura de Serotonina (ISRSs) são considerados o tratamento de primeira linha para essa condição (Davidson et al., 2006). Esses medicamentos se mostraram efetivos nos três grupamentos de sintomas do TEPT (Stein et al., 2006) bem como no tratamento da comorbidade com depressão, que ocorre com freqüência (Kessler et al., 1995). Seu mecanismo de ação nesse transtorno não é completamente compreendido, porém é geralmente aceito que seu efeito se de pela modulação da neurotransmissão serotonérgica central (Owens, 1996).

Ao que tudo indica, esse é o mecanismo pelo qual os ISRSs agem também no TEPT, o que está de acordo com a importante participação do sistema 5HT na fisiopatologia deste transtorno (ver Davis et al., 1997 para uma revisão).

Por outro lado, evidências de atividade serotonérgica alterada após trauma ou estresse severo em humanos e animais (por exemplo Kawahara et al., 1993; Moreau et al., 1993; Morgan et al., 1975; Tanaka et al., 1983) sugerem que o papel desse neurotransmissor não se restringe a fisiopatologia do TEPT, mas participa do processo de respostas aos estímulos aversivos de uma forma mais ampla (Deakin e Graeff, 1991; Lowry et al., 1989).

Essa hipótese é compatível com uma teoria emergente que defende que os ISRSs aumentariam a resiliência a eventos aversivos ambientais (Connor et al., 1999; Davidson et al., 2005) e que a 5HT teria um papel

fundamental nesse processo (Charney, 2004). Esse incremento na neurotransmissão serotonérgica central causada pelos ISRSs aumentaria a capacidade do paciente lidar com o estresse diário bem como diminuiria o impacto negativo de lembranças relacionadas ao evento traumático (Charney, 2004).

Essa tem sido uma questão de enorme interesse acadêmico e que deve ser mais bem estudada. Se por um lado estudos com animais permitem a utilização de técnicas com grandes precisões metodológicas como, por exemplo, a microdiálise (Gingrich et al., 2003; Gross et al., 2002) e manipulação molecular (Parent et al., 2001), por outro a realização de pesquisas que testem essa hipótese de forma direta em humanos é uma tarefa muito mais complicada. Questões éticas dificultam o isolamento das variáveis que podem influenciar os resultados, como parece ser o caso no estudo de Southwick et al. (1997) realizado com veteranos da guerra do Vietnã com TEPT. Nesse estudo, o m-chlorophenylpiperazine (m-CPP) foi utilizado como prova serotonérgica. O m-CPP causou ataques de pânico e aumento de sintomas ansiosos e de TEPT em um terço dos indivíduos, freqüências maiores do que as observadas no grupo controle. Apesar de sugerir de forma contundente a importância da 5HT no TEPT, o estudo sofre pelo fato do m-CPP ser uma droga pouco seletiva, podendo agir sobre o transportador da 5HT, como agonista parcial do receptor 5HT1, agonista parcial ou antagonista no receptor 5HT2, antagonista dos receptores 5HT3 e com menor afinidade age ainda sobre os receptores alfa<sub>1</sub>, alfa<sub>2</sub>, D<sub>1</sub> e D<sub>2</sub> (Southwick et al., 1997).

O desenvolvimento de marcadores específicos tem facilitado em muito a observação direta dos receptores 5HT no cérebro humano vivo (Passchier e van Waarde, 2001). Se quisermos, porém, manipular o funcionamento do sistema serotonérgico diretamente de forma a se observar os efeitos clínicos dessa intervenção, o paradigma de depleção de triptofano aguda (DTa) tem sido uma técnica amplamente utilizada por ser considerada pouco influenciada por variáveis de confusão, segura e eficaz (revisado em Hood et al., 2005 e Bell et al., 2005).

## 1.1. DEPLEÇÃO AGUDA DE TRIPTOFANO

O triptofano (TRP) é o único precursor da 5HT e não é conhecida sua participação na biosíntese de nenhum outro neurotransmissor ou química envolvida em processos comportamentais (Nelson e Cox, 2004). Exceção deve ser feita a melatonina que por ser derivada da 5HT, provavelmente sofrerá os mesmos efeitos da cadeia de TRP. É um aminoácido essencial, ou seja, não pode ser sintetizado pelo corpo humano e, portanto precisa ser obtido da dieta (Nelson e Cox, 2004).

Essas propriedades fazem com que sua manipulação seja particularmente interessante quando se pretende estudar os efeitos da depleção de 5HT, ou seja: (1) o controle artificial da concentração sérica de TRP se torna factível e tecnicamente simples uma vez que o corpo não produzirá TRP quando seus níveis forem depletados; (2) a depleção de TRP significa diminuição direta da disponibilidade da única matéria prima para a

produção de 5HT; (3) a síntese de nenhum outro neurotransmissor será afetada pela depleção de TRP, tornando mais seguras as interpretações de que os efeitos observados são decorrentes da manipulação da 5HT e não de outros sistemas. Esses motivos somados a segurança e viabilidade prática do procedimento, colocam a DTa em destaque em relação às outras técnicas conhecidas para a manipulação dos níveis de 5HT (Reilly et al., 1997).

O TRP é transportado ativamente para o sistema nervoso central (SNC) através da barreira hemato-encefálica (BHE) por uma proteína transportadora pela qual competem os outros cinco grandes aminoácidos neutros (large neutral amino acids; LNAAs): fenilalanina, valina, leucina e isoleucina (Fernstrom e Wurtman, 1971; Partridge e Oldendorf, 1075). Dessa forma, o TRP central é reduzido em até 80% (Delgado et al., 1990) com a combinação de uma dieta pobre em TRP no dia que precede o procedimento, jejum durante a noite e a ingestão de uma mistura de aminoácidos sem TRP, porém rica nos outros LNAAs. Se por um lado a dieta e o jejum causam depleção de todos os LNAAs no sangue, a ingestão da mistura sem TRP causa um aumento abrupto dos mesmos com exceção do TRP (Figura1) saturando de LNAAs-não-TRP o mecanismo de transporte da BHE e prejudicando a entrada de TRP no SNC (Figura 2).

Figura 1 - Gráfico hipotético da concentração plasmática de triptofano nos dias controle e Depleção de Triptofano Aguda (DTa; adaptado de Hood, 2003)

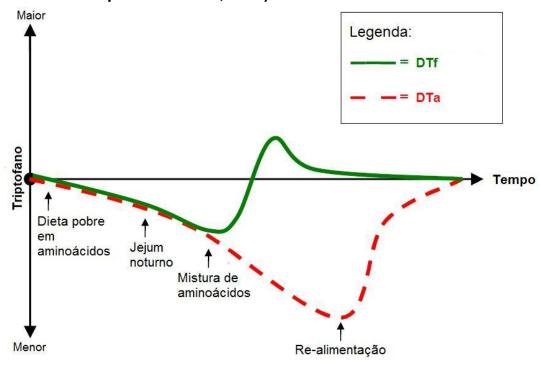
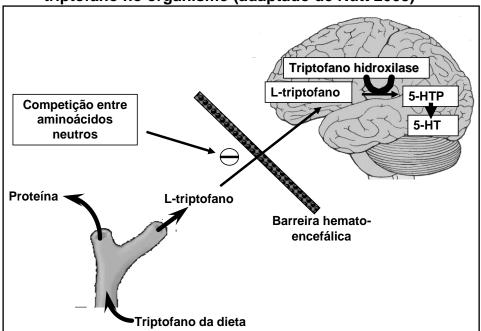


Figura 2 - Representação esquemática do processo de depleção de triptofano no organismo (adaptado de Nutt 2008)



Além disso, sabe-se que a sobrecarga de LNAAs estimula a produção de proteínas pelo fígado, reduzindo ainda mais a concentração plasmática de TRP (Bell et al., 2001; Hood et al., 2005). Conseqüentemente, as concentrações plasmáticas de TRP diminuem significativamente cinco a seis horas após a ingestão da mistura sem esse aminoácido (Carpenter et al., 1998; Williams et al., 1999). Esses efeitos são revertidos rapidamente com a re-introdução da dieta normal do paciente.

O resultado final é uma redução importante e específica de 5HT no SNC em contraste com outros LNAAs como a lisina (Klaassen et al., 1999). Essa conseqüente redução central de 5HT vem sendo demonstrada de diferentes formas, entre elas, a evidência de que os níveis de TRP e 5-HIAA (metabólito da 5-HT) no líquor estão significativamente diminuídos após 2 horas do procedimento de DTa, com nadir ao redor de 6 a 12 horas após sua ingestão (Carpenter et al., 1998; Williams et al., 1999). Além disso, estudos usando tomografia por emissão de pósitrons (PET) demonstram drásticas reduções na síntese de 5-HT em praticamente todas as áreas mensuradas (Nishizawa et al 1997) e a eletrocencefalografia de sono após DTa induziu alterações semelhantes as encontradas na depressão no que diz respeito a arquitetura do sono (Voderholzer et al., 1998).

# 1.2. DEPLEÇÃO AGUDA DE TRIPTOFANO E CONDIÇÕES PSIQUIÁTRICAS

Os efeitos clínicos da DTa já foram avaliados em diversas condições psiguiátricas (ver Bell et al., 2005 para uma revisão recente) apesar de o principal foco de estudos serem os quadros depressivos (Delgado, 2000). Quase 80% dos deprimidos parcialmente remitidos com ISRSs e inibidores da monoamino oxidase (IMAOs) apresentaram recaída temporária dos sintomas depressivos após DTa em contraste com 18% dos tratados com desipramina ou bupropiona (Delgado et al., 1990; Delgado et al., 1994; Delgado et al., 1991). Mais recentemente recaída em depressão remitida com mirtazapina também foi demonstrada (Delgado et al., 2002). Deprimidos não medicados sintomáticos (Barr et al., 1994; Price et al., 1997; Price et al., 1998), remitidos (Leyton et al., 1997), remitidos com eletroconvulsoterapia (Cassidy et al., 1997; Smith et al., 1997) e voluntários normais (Benkelfat et al., 1994; Ellenbogen et al., 1996; Ellenbogen et al., 1999; Klaassen et al., 1999; Young et al., 1985) não apresentaram piora de forma consistente. Sintomas depressivos podem ainda ser precipitados por DTa em sujeitos com outros transtornos como a bulimia nervosa (Smith et al., 1999).

Os quadros ansiosos também foram testados sob DTa e apresentam suas peculiaridades. O paradigma não provocou ataques de pânico em sujeitos com transtorno do pânico não tratado (Goddard et al., 1994) e não provocou recaída em pacientes com transtorno obsessivo-compulsivo tratados com ISRSs (Kulz et al., 2008) ou sem medicação (Smeraldi et al., 1996). Essas pesquisas não utilizaram nenhum tipo de procedimento que

provocasse ansiedade, de forma que foram avaliados apenas os efeitos da DTa sobre os quadros ansiosos. Sabe-se, porém, que os sintomas ansiosos, diferentemente da depressão, se manifestam de forma mais evidente em situações específicas como, por exemplo, exposição social no caso do transtorno de ansiedade social (Argyropoulos et al., 2004). Talvez por esse motivo, estudos de depleção de triptofano em quadros ansiosos têm mostrado resultados positivos quando associado algum tipo de procedimento provocador de ansiedade. No transtorno do pânico, a inalação de CO<sub>2</sub> a 35% causou mais ataques de pânico sob depleção de triptofano do que sob o procedimento controle (Miller et al., 2000; Schruers et al., 2000). Num outro estudo, observou-se uma piora temporária e parcial dos sintomas ansiosos com a infusão de flumazenil em paciente com transtorno do pânico remitidos com ISRSs (Bell et al., 2002). Nesse mesmo transtorno, porém, a DTa não modificou as respostas panicogênicas do colecistocinina tetrapeptídeo (CCK-4; Koszycki et al., 1996), sugerindo que esse neuropeptídio não age via sistema 5HT. No caso do transtorno de ansiedade social, fica claro também que a provocação de sintomas através de uma tarefa de falar em público é significativamente maior sob DTa do que na condição de controle (Argyropoulos et al., 2004).

Não são conhecidos estudos de depleção de triptofano em pacientes com TEPT, porém, alguns estudos com indivíduos normais contribuem indiretamente para os objetivos do presente estudo. Em voluntários sem transtornos psiquiátricos, foi demonstrado que a DTa diminuiu a resiliência a inalação de CO<sub>2</sub> (Klaassen et al., 1998) e do falar em público (Monteiro-

dos-Santos et al., 2000) bem como aumentou o auto-relato de humor negativo (Richell et al., 2005) e o viés de afeto negativo em procedimentos de estresse incontrolável semelhantes aos do desamparo aprendido (Richell et al., 2005), um dos modelos experimentais de TEPT (Maier et al., 2006; Yehuda e Antelman, 1993). Finalmente, procedimentos de DTa em menores doses causam depleções de triptofano mais sutis, insuficientes para se observar uma alteração no humor, mas grandes o bastantes para aumentar a sensibilidade dos voluntários a estímulos "negativos" do ambiente (Harmer et al., 2003). Esses estudos, particularmente o último, reforçam a hipótese de que a 5HT tem um importante papel na resiliência a estímulos aversivos ambientais independentemente do estado emocional que os acompanha. Em outras palavras, que a 5HT funciona não simplesmente como um "redutor de ansiedade" ou "elevador do humor" em si, mas sim como uma operação estabelecedora (Michael, 2000), ou seja, um fator que muda o valor dos estímulos do ambiente (Harmer, 2008).

Experimentos de DTa no TEPT trariam valiosas informações sendo uma pesquisa de primeira linha no TEPT como declarado pelo grupo internacional de consensos em depressão e ansiedade no seu último consenso sobre o TEPT realizado em 2004 na Irlanda (Ballenger et al 2004).

### 2. OBJETIVOS

Avaliar o papel da 5HT na sensibilidade a estímulos relacionados ao trauma em sujeitos com TEPT que apresentaram boa resposta a um ISRSs através do procedimento padrão de DTa.

A questão primaria do estudo era se a DTa altera ou não as respostas subjetivas e fisiológicas à exposição aos estímulos relacionados ao trauma. Uma questão secundária era se a DTa sozinha seria suficiente para causar tais alterações ou a exposição a lembranças do trauma precisaria ser combinada a DTa para que os efeitos ocorressem.

A hipótese alternativa primária era a de que ocorreriam elevações nos escores de ansiedade, humor depressivo, TEPT e cardiovasculares durante a prova comportamental mais intensas durante o dia DTa do que o dia controle (Depleção de Triptofano falsa; DTf). Secundariamente, hipotetizou-se que essas diferenças seriam observadas apenas pelo efeito da DTa + prova comportamental combinados, mas não pelos efeitos da DTa isoladamente, ou seja, não seriam encontrados efeitos da DTa em comparação com a DTf até imediatamente antes da exposição a prova comportamental.

### 3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

### 3.1. DESENHO DO ESTUDO

O presente experimento testou sujeitos com TEPT que apresentaram remissão com um ISRS de forma cruzada em dois procedimentos separados por uma semana. Os sujeitos ingeriram uma fórmula oral de LNAAs com (DTf) ou sem TRP (DTa). A ordem dos testes de cada sujeito foi randomizada de forma balanceada e duplo-cega, sendo que a condição DTf serviu como controle para o procedimento de DTa.

#### 3.2. SUJEITOS

### 3.2.1. Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão adotados foram: (1) ter entre 18 e 65 anos e ser habilitado a fornecer consentimento livre e esclarecido; (2) preencher critérios diagnósticos para TEPT segundo o DSM-IV; (3) atingir critérios de resposta terapêutica com um ISRS segundo definições descritas adiante; (4) manter tal critério de resposta por pelo menos 12 semanas.

Os pacientes foram excluídos se: (1) apresentassem doença que tornassem a segurança dos procedimentos duvidosa e (ou) pudesse influenciar os resultados dos procedimentos direta ou indiretamente (por exemplo pela medicação utilizada para tal condição); (2) preenchessem critérios diagnósticos para esquizofrenia, transtorno esquizoafetivo,

transtorno afetivo bipolar, transtorno relacionado ao uso de substâncias psicoativas em atividade e (ou) transtorno mental orgânico; (3) necessidade de outra modalidade terapêutica para o TEPT que não o ISRS utilizado (incluindo psicoterapia) durante as 12 semanas pré-teste; (4) uso de qualquer droga psicotrópica (lícita ou ilícita) por pelo menos 12 semanas antes da realização do teste; (5) uso de álcool três dias antes de cada teste; (6) preencher os critérios diagnósticos do DSM-IV para depressão maior nas últimas 12 semanas antes dos testes; e (7) pacientes do sexo feminino que já atingiram a menopausa, uma vez que estudos questionam a eficácia do método nessa população (Epperson et al. 2007). História de transtorno depressivo e (ou) transtorno relacionado ao uso de substância não foi considerada um critério de exclusão.

### 3.2.2. Amostragem

Dez pacientes (sete mulheres, três homens; com idades entre 20 e 43 anos; [média de 31,7 anos]) que preenchiam critérios diagnósticos para TEPT segundo o DSM-IV foram selecionados para o estudo. Todos eram pacientes ambulatoriais encaminhados de clínicas psiquiátricas e unidades básicas de saúde localizadas na cidade se São Paulo ou sujeitos da comunidade que procuraram atendimento médico após tomaram conhecimento da pesquisa através de divulgações realizadas em veículos de comunicação como jornais e internet.

Cento e vinte e três candidatos foram triados para seleção dos 10 sujeitos efetivamente testados (Figura 3). O projeto começou a ser desenvolvido no primeiro semestre de 2004 com a coleta de dados tendo sido realizada entre fevereiro de 2006 e abril de 2008.

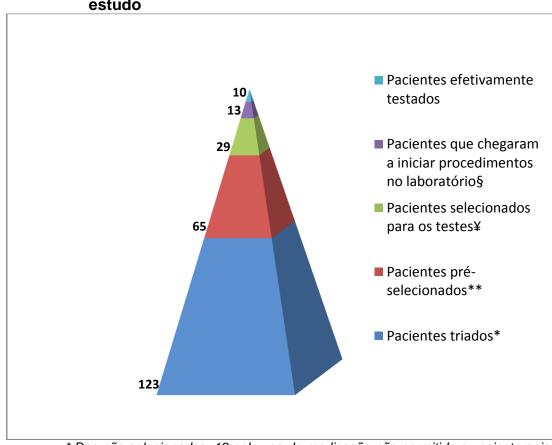


Figura 3 - Relação de sujeitos triados, excluídos e selecionados para o estudo

<sup>\*</sup> Dos não selecionados: 19 pelo uso de medicação não permitida ou psicoterapia; 14 com diagnóstico de TEPT duvidoso; 12 foram perdidos antes do início do tratamento, 2 com comorbidade excludente; 2 com nível educacional insuficiente para compreensão adequada dos procedimentos; 1 por idade acima de 65 anos; 9 preenchiam algum outro critério de exclusão.

<sup>\*\*</sup> Dos não selecionados para os testes: 31 abandonaram o tratamento ou desistiram antes de preencherem todos os critérios para seleção; 5 não atingiram remissão apenas com ISRS;

<sup>¥</sup> Não chegaram a iniciar os testes: 13 por terem conseguido voltar a trabalhar durante as 12 semanas obrigatórias de remissão e, portanto não podiam passar 2 dias úteis inteiros no laboratório; 3 chegaram a marcar o teste mas não apareceram;

<sup>§</sup> Dois sujeitos não conseguiram terminar os testes, pois vomitaram menos de 2,5 horas depois da ingestão da mistura (tempo no qual se sabia, por relato de pesquisadores da área, que se atinge depleção de triptofano significativa); 1 paciente não voltou para o segundo teste.

O diagnóstico de TEPT, bem como a investigação e diagnóstico de comorbidades psiquiátricas, foi baseado na Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (*Mini-International Neuropsychiatric Interview* [M.I.N.I.]; Sheehan et al., 1998). Os pacientes receberam tratamento ambulatorial com um ISRS que teve sua dose ajustada segundo resposta clínica. Os dados clínicos e sócio-demográficos dos pacientes testados estão expostos na Tabela 1.

Tabela 1 - Dados clínicos e demográficos dos pacientes

Sujeito	Idade	Gênero	Ordem dos testes	Comorbidades psiquiátricas quando doente	Escores de sintomas pré-tratamento							Histo	ória de	
					DTS	HAM-A	SSAI	STAI	HAM-D	POMS	BDI	Ataques de Pânico	Flashbacks	Dissociação
1	32	М	DTf - DTa	TDM	107	45	61	34	31	142	46	0	0	0
2	34	F	DTa - DTf	TDM	117	51	77	26	36	146	37	0	+	0
3	20	М	DTa - DTf	TDM (psicótico)	105	27	71	32	22	134	36	0	+	+
4	33	F	DTa - DTf	TDM; TAG; TP; Agor, TAS	122	43	64	63	44	138	45	+	+	0
5	26	F	DTf - DTa	TDM; TAG; Agor	106	52	68	51	31	142	49	+	0	0
6	22	F	DTf - DTa	TDM; TAG	75	46	66	42	29	148	29	0	0	+
7	34	F	DTf - DTa	TDM; TAG	84	47	65	63	41	125	50	+	0	+
8	31	F	DTa - DTf	TDM (prévio); TP;	80	32	52	48	13	15	12	+	0	+
9	42	М	DTf - DTa	Agor TDM	109	39	45	29	34	152	44	+	+	+
10	43	F	DTf - DTa	TDM	120	56	59	49	28	92	23	0	0	0
					102,5 (±16,9)	43,8 (±9,0)	62,8 (±9,2)	43,7 (±13,3)	30,9 (±8,9)	123,4 (±41,7)	37,1 (±12,4)			

SSAI – Spielberger state anxiety inventory (Inventário de Ansiedade de Spielberger – Estado); STAI – Spielberger trait anxiety inventory (Inventário de Ansiedade de Spielberger – Traço); Agor. – Agorafobia; TAG – Transtorno de Ansiedade Generalizada; TAS – Transtorno de Ansiedade Social; TDM – Transtorno Depressivo Maior; TP – Transtorno do Pânico; F – Feminino; M – Masculino; Média (± desvio padrão).

Sujeito	Tipo de trauma	Número de eventos traumáticos	Tempo desde o trauma antes dos testes (meses)	Tratamento	Dose (mg)	Duração do tratamento (meses)	Tempo em CGI- 2 antes dos testes (meses)	Comorbidades não psiquiátricas	Outras medicações em uso
1	Refém em rebelião na FEBEM	1	9	fluoxetina	80	8	5	Dislipidemia	0
2	Refém em rebelião na FEBEM	2	10	paroxetina	40	9	7	0	0
3	Testemunhou assassinato	2	6	paroxetina	20	6	4	0	0
4	Refém de assalto à mão armada	1	12	sertralina	300	12	4	Hipotireoidismo e enxaqueca	Levotiroxina
5	Testemunhou assassinato	2	29	paroxetina	40	6	6	Enxaqueca	0
6	Acidente automobilístico	2	4	citalopram	40	4	4	Enxaqueca	0
7	Testemunhou tentativa de homicídio	4	6	sertralina	50	6	5	0	Desogestrel+ Etinilestradiol
8	Acidente automobilístico	1	60	fluoxetina	40	56	72	0	0
9	Queda de oito metros de altura	3	6	sertralina	200	6	3	Lesão traumática em ombro esquerdo	Etoricoxib
10	Morte súbita da filha	1	4	paroxetina	60	4	3	Artrose	Vitamina E e florais
			14,74 (± 17,69)			11,66 (± 15,90)	11,30 (± 21,36)		

CGI – Clinical Global Impression Scale (Escala de Impressões Clínicas Globais); FEBEM – Fundação Estadual para o Bem-Estar do Menor; Média (± desvio padrão).

Os pacientes foram considerados elegíveis para realização dos testes se apresentassem boa resposta ao tratamento com ISRS e se mantivessem nesse critério por pelo menos 12 semanas. O critério de resposta clínica se baseou em estudos prévios com metodologias similares (Argyropoulos et al., 2004; Bell et al., 2002) e no Projeto Internacional Algoritmos em Psicofarmacologia (*International Psychopharmacology Algorithm Project*; IPAP) para o TEPT (Davidson et al., 2006) e foi definido como "melhor" ou "muito melhor" (escores 2 ou 1) na Escala de Impressões Clínicas Globais de "melhora" (*Clinical Global Impression Improvement Scale* [CGI-I]; Guy, 1976) pontuada pelo pesquisador (FDC).

Os sintomas pré-tratamento de TEPT foram avaliados com a Escala de Trauma de Davidson (*Davidson Trauma Scale* [DTS]; Davidson et al., 1997); os de humor depressivo pelo Inventário de Depressão de Beck (*Beck Depression Inventory* [BDI]; Beck et al., 1961), a Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D; Hamilton, 1960), e a o Perfis de Estados de Humor (*Profile of Mood States* [POMS]; McNair et al., 1988); e os de ansiedade pela Escala de Ansiedade de Hamilton (HAM-A; Hamilton, 1959) e o Inventário de Ansiedade Traço-Estado de Spielberger (*Spielberger state-trait anxiety inventory* [STAI]; Spielberger et al., 1970). Todas as avaliações dos sintomas Pré-tratamento foram realizadas retrospectivamente e seus escores estão expostos na Tabela 1.

### 3.2.3. Questões éticas

O termo de consentimento livre e esclarecido aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CEAPPesq - HCFMUSP), aprovado em 25 de Agosto de 2005 e protocolado com número 538/05, foi lido pelos pacientes juntamente com o pesquisador (FDC) que explicou as questões relevantes da pesquisa e sanou eventuais questionamentos dos sujeitos que então assinaram o documento formalizando sua intenção de participar da pesquisa. Somente após essa formalidade qualquer procedimento de pesquisa fora realizado.

Além do esclarecimento sobre a pesquisa, a aplicação de todos os instrumentos diagnósticos, tratamento e seguimento clínico dos pacientes por pelo menos 12 semanas anteriores aos testes foram realizadas pelo mesmo pesquisador (FDC).

Todos os sujeitos foram avaliados clinicamente antes dos testes de forma a garantir condições médicas seguras para a realização dos procedimentos. Exames complementares foram realizados quando indicados clinicamente.

### 3.3. PROCEDIMENTOS

### 3.3.1. Redução Abrupta de Triptofano

Seguindo o procedimento padrão de depleção de triptofano (Delgado et al., 1990), os pacientes foram expostos a dois testes separados por uma semana, dentre os quais a única diferença programada foi a presença (dia controle; DTf) ou ausência (dia DTa) de TRP na fórmula de aminoácidos. Ambos os testes foram precedidos por 24 horas de uma dieta pobre em TRP e jejum após a meia noite, conforme orientação detalhada fornecida pelo pesquisador (anexo A). A ordem dos dias DTa e DTf foi alocada de forma randomiazada, balanceada e os testes foram duplo-cegos.

Os pacientes foram instruídos a tomar sua medicação normalmente nos dias dos testes e a chegar à unidade de pesquisa às 8h00 do dia do teste. Às 8h30 amostras de sangue foram coletadas para se determinar os níveis plasmáticos basais de TRP. Depois disso os pacientes descansavam em posição semi-supina na mesma sala de experimentos onde o restante dos procedimentos seria realizado. Após se habituarem a essa condição por 30 minutos, às 9h00, as medidas iniciais dos parâmetros subjetivos e cardiovasculares foram coletados e às 9h30 os pacientes ingeriram a formula de aminoácidos apresentada na Tabela 2.

Tabela 2 - Composição da mistura de aminoácidos

Ingredientes	Quantidade (g)
L-alanina	5,5
L-arginina*	4,9
L-cisteína HCl H₂O* <sup>§</sup>	3,91
Glicina	3,2
L-histidina	3,2
L-isoleucina	8,0
L-leucina	13,5
L-lisina HCL	11,0
L-metionina*	3,0
L-fenilalanina	5,7
L-prolina	12,2
L-serina	6,9
L-threonina	6,5
L-tyrosina	6,9
L-valina	8,9
L-tryptophano (dia DTf apenas)	2,3

<sup>\* -</sup> Encapsulados e ingeridos 15 min antes da mistura líquida.

Esta mistura continha 2,3 g de TRP (dia controle; DTf) ou nenhum TRP (dia DTa). Os aminoácidos foram fornecidos pela Ajinomoto CO. INC. e foram misturados a 150 ml de água e 5 g de essência em pó nos sabores de baunilha, maracujá ou morango segundo preferência do paciente. Dado sabor extremamente desagradável, os aminoácidos L-arginina, L-cisteina and L-metionina foram encapsulados e ingeridos separadamente 15 min. antes da mistura líquida com os outros aminoácidos. As pacientes do sexo feminino realizaram os testes nas duas primeiras semanas de seu ciclo menstrual para diminuir a influência de fatores hormonais sobre os sintomas e ingeriram apenas 80% da quantidade total de aminoácidos por causa do menor peso corporal – esse procedimento leva a níveis plasmáticos de TRP semelhantes às obtidas em homens ao ingerirem 100% da mistura (Argyropoulos et al., 2004; Bell et al., 2002), provavelmente pela menor massa corporal.

<sup>§ -</sup> Contém L-cysteina 2.7g + HCl + H<sub>2</sub>O

Durante os testes, os pacientes podiam beber água livremente e ao final dos testes, às 15h30, uma nova amostra de sangue foi obtida para se determinar ocorrência ou não de depleção dos níveis plasmáticos de TRP em relação às medidas de linha de base obtidas às 8h30.

## 3.3.2. Prova comportamental

Baseado na observação de que a DTa precisa de uma prova de exposição para que seus efeitos se manifestem (Argyropoulos et al., 2004; Bell et al., 2002; Bell et al., 2005), os sujeitos dessa pesquisa foram expostos a uma gravação de áudio digital obtida previamente, na qual os pacientes contavam em suas próprias palavras informações relevantes de seus eventos traumáticos. A gravação tinha duração aproximada de um minuto e após o término de sua apresentação os pacientes fechavam seus olhos e seguiam a instrução prévia de imaginar seus traumas da forma a mais vívida o possível por mais 30 segundos.

Este artifício provocativo é uma adaptação do procedimento de Pitman (Pitman et al., 1990; Pitman et al., 1987), sabidamente gerador de sintomas subjetivos e respostas fisiológicas em pacientes com TEPT. As modificações em relação ao procedimento original foram (1) as gravações não foram editadas e regravadas como no procedimento inicial uma vez que os testes pilotos mostraram eficácia na exposição não editada e (2) não foi utilizado o procedimento neutro visto que estudos prévios demonstram que esses não causam respostas significativas (Lindauer et al., 2006).

## 3.4. AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS SUBJETIVOS

Na linha de base, às 9h00, os pacientes foram avaliados com: (1) 13 Escalas Visuais Analógicas (Visual Analogue Scale; VAS) ancoradas aos seguintes termos: sofrimento causado pela lembrança do trauma, como se o evento estivesse ocorrendo novamente, fora do seu corpo, entorpecido ou anestesiado emocionalmente, culpado, desamparado, raiva, dificuldade de concentrar-se, alerta ou vigilante, assustado, triste, com "batedeira" no coração, quanto o que você está sentindo agora se parece com o que sentia quando estava doente por causa do trauma (item convergente). Esta escala contém os principais sintomas de TEPT, humor e ansiedade. A escolha dos termos se baseou em estudos psicométricos, levando-se em conta parâmetros de convergência e divergência dos sintomas (Davidson et al., 1997; Gold e Cardena, 1998; Keane et al., 1997; Ruggiero et al., 2003; Sundin e Horowitz, 2002). As VASs foram apresentadas aos pacientes de acordo com a prática padrão deste tipo de escalas (Bond e Lader, 1974) em uma linha de 100 mm (0 mm = nada" e 100 mm = "pior do que nunca"). (2) SSAI; (3) DTS; (4) POMS; (5) HAM-D; e (6) BDI. A BDI e a HAM-D formam aplicadas apenas às 9h00 com o objetivo de medir os sintomas iniciais nos dias dos testes juntamente com a DTS e a POMS. Esses dois últimos instrumentos foram aplicados também numa versão modificada para "estado", na qual a os item se referem a "neste momento" ao invés de na "última semana" e itens como padrão de sono, atividade sexual e ganho de

peso foram excluidos. A versão "estado" dessas escalas são especificadas com um "s" no final da sigla referente e estão expostas no anexo B.

As avaliações primárias (VASs, SSAI e DTSs) foram repetidas às 11h00, 13h30, 14h50, 15h00 (prova comportamental) e 16h00. Para esses parâmetros as medidas das 14h50 foram consideradas a linha de base. A POMSs teve um papel secundário, para controle do humor depressivo ao longo dos dias e foi aplicada novamente às 13h30, 15h00 (prova comportamental) e 16h00.

A ocorrência de ataques de pânico e (ou) flashbacks não foram considerados prováveis a principio, porém passíveis de ocorrência. Por esse motivo, adotamos critérios pré-estabelecidos, baseados em estudos prévios, para considerar formalmente sua ocorrência caso esses viessem a ocorrer durante os procedimentos. Os critérios para ocorrência de ataques de pânico se basearam nos estudo de Coupland (Coupland et al., 2000; Coupland et al., 1997) que exigem: (1) aumento de 3 ou mais pontos nos itens "medo" ou "ansiedade" na escala de sintomas de pânico utilizada nesses estudos (Nutt et al., 1990); (2) aumento de 3 ou mais pontos em pelo menos 4 itens do DSM-IV para "ataque de pânico"; (3) ser semelhante a ataques de pânico prévios caso esses já tivessem ocorrido; e (4) concordância quanto à ocorrência de um ataque de pânico pelos dois examinadores (FDC e MB). A ocorrência de *flashbacks*, por sua vez, se baseou no estudo de Southwick et al. (1997) e era considerado se o sujeito: (1) re-experimentasse o evento traumático; (2) uma ou mais modalidades sensoriais estivessem envolvidas; (3) fosse semelhante a *flashbacks* prévios no caso dos pacientes que já os

tivessem experimentado; e (4) concordância quanto à ocorrência de um *flashback* pelos dois examinadores (FDC e MB).

Ao final de cada dia o paciente deveria descrever por extenso o como sua experiência naquele dia havia sido. Após a conclusão dos dois procedimentos (DTf e DTa) os pacientes e os pesquisadores deveriam opinar sobre qual dia foi o teste (DTa) e qual o controle (DTf).

#### 3.5. MEDIDAS CARDIOVASCULARES

Freqüência cardíaca, pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica foram avaliadas automaticamente com um monitor cardíaco da Philips (M1008B/M1020A) no inicio do dia (9h00), às 11h00, 13h30, 14h55, 15h01, 15h03, 15h05, 15h10, 15h15, 15h20, 15h30 e 16h00. Considerando que cada paciente tem um tempo diferente para ter o pico de respostas cardiovasculares na exposição à prova comportamental, a medida considerada como correspondente a prova comportamental foi definida para cada paciente como o maior valor da respectiva variável obtido no período de 15h01 a 15h15.

## 3.6. NÍVEIS PLASMÁTICOS DE TRIPTOFANO

Amostras de sangue para a quantificação do triptofano total foram colhidas 30 minutos antes da ingestão da mistura de aminoácidos, as 8h30, e após a prova comportamental, as 15h30 – 30 minutos antes da realimentação.

As amostras foram coletadas em tubos heparina lítio (10 ml) e centrifugados a 1800 x g por 10 min a 4°C. O plasma separado foi congelado e armazenado a -80°C. O triptofano foi medido no plasma por meio de cromatografia liquida de alta performance (*high-performance liquid chromatography*; HPLC) com detector de arranjo de diodos ( $\lambda$ =267 nm). Para o triptofano total, o plasma (500  $\mu$ L) foi inicialmente deproteinizado com acido tricloroacético e misturado mecanicamente num agitador do tipo vórtex por 1 min. antes da análise por HPLC. A amostra foi centrifugada a 2450 x g por 10 min. a 4°C. Depois de centrifugada, o sobrenadante (20  $\mu$ L) foi injetado no sistema de HPLC.

## 3.7. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para se testar as hipóteses levantadas, foi usada a Análise de Variância (Analysis of Variance; ANOVA) de medidas repetidas com "condição" (DTa ou DTf) e "tempo" como variáveis dentre sujeitos (whithinsubjects factors). A ordem dos testes foi utilizada como variável entre sujeitos (between-subjects factors). Com o intuito de se observar em que momento dos testes as diferenças obtidas estavam localizadas, foi utilizado o teste de Sidak como forma de avaliação post hoc da variável "tempo". O teste de Sidak foi escolhido por ser uma forma de correção menos conservadora que o teste de Bonferroni, preservando assim o poder dos cálculos (Field, 2005). Uma vez que nosso foco de atenção para a variável "condição" estava na combinação dos efeitos da DTa + prova comportamental para as avaliações primarias (VAS, SSAI e DTSs), a avaliação post hoc dessas variáveis se limitou à aplicação do teste t pareado para os aumentos nos escores na prova comportamental em relação aos escores imediatamente anteriores à esses procedimentos (14h50) nos dias DTa e DTf (diferenças da linha de base = escores às 15h00 - escores às 14h50). Essa forma de cálculo post hoc através do isolamento da relação de maior interesse dispensa correções como a de Bonferroni ou Sidak e portanto preserva um poder estatístico mais elevado para a relação de maior interesse (Field, 2005). Quanto as VASs, estes procedimentos foram realizados para a média das 14 VAS (VASs média), que foi considerada nossa medida principal, e repetidos em cada um dos 13 itens ancorados às VASs bem como o agrupamento desses termos de acordo com os grupos de sintomas de TEPT do DSM-IV: (1) grupamento B (re-experimentação): sofrimento causado pela lembrança do trauma, como se o evento estivesse ocorrendo novamente; (2) grupamento C (esquiva/entorpecimento emocional): fora do seu corpo, entorpecido ou anestesiado emocionalmente; (3) grupamento D (hiperexcitabilidade): raiva, dificuldade de concentrar-se, alerta ou vigilante, assustado, com "batedeira" no coração; (4) sintomas assessórios¹: triste, culpado, desamparado.

Uma vez que as VASs não são um instrumento validado, dois cuidados foram tomados no sentido de aumentar a confiabilidade dos dados obtidos por essas escalas: (1) cálculo do alfa de Cronbach para determinação da consistência interna da escala; e (2) teste de correlação de Pearson entre os resultados obtidos pela VAS média e as duas escalas padronizadas primárias utilizadas (DTS e SSAI).

Todos os testes foram bi-caudados considerando-se alfa = 5% e beta = 20% e utilizando o *Statistical Package for Social Sciences* SPSS 16.0 para o Windows (SPSS Inc, Chicago, USA).

#### 3.7.1. Cálculo do tamanho amostral

Uma vez que não existiam estudos sobre DTa no TEPT, o tamanho amostral foi baseado no piloto com os 6 primeiros pacientes do presente estudo. Considerando a diferença entre da VASs média entre as condições (DTa e DTf) nos momentos das provas como a medida principal do estudo,

-

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Derivados da Escala de TEPT Administrada pelo Clínico (Clinician Administered PTSD Scale; CAPS) Blake DD, Weathers FW, Nagy LM. The development of a clinitian administered PTSD scale. J Traum Stress 1995. 8: 75-90.)

foi estimado quantos pacientes seriam necessários para se atingir um poder estatístico de 90%. Os resultados da simulação estão apresentados na Tabela 3. Os cálculos do tamanho amostral e poder estatístico foram realizados com o programa *Power Analysis and Sample Size* 2008 (PASS; NCSS inc, Kaysville, Utah, USA).

Tabela 3 - Simulação do poder estatístico com estudo piloto de 6 pacientes

	pacie	11163					
Poder	N	Alfa	Beta	Média	Média	S	Tamanho
				1	2		do Efeito
0,39071	4	0,05000	0,60929	0,0	10,0	8,2	1,215
0,54008	5	0,05000	0,45992	0,0	10,0	8,2	1,215
0,66572	6	0,05000	0,33428	0,0	10,0	8,2	1,215
0,76392	7	0,05000	0,23608	0,0	10,0	8,2	1,215
0,83705	8	0,05000	0,16295	0,0	10,0	8,2	1,215
0,88964	9	0,05000	0,11036	0,0	10,0	8,2	1,215
0,92644	10	0,05000	0,07356	0,0	10,0	8,2	1,215

Referências: (Machin et al., 1997; Zar, 1984)

## 4. RESULTADOS

#### 4.1. ESCORES DE SINTOMAS INICIAIS

Os escores de sintomas iniciais nos dias dos testes deixam claro que os pacientes responderam satisfatoriamente ao tratamento e que não existiram diferenças significativas entre os dias DTa e DTf. Os pacientes tiveram um média ( $\pm$  DP) pontuação no BDI de 7,1 ( $\pm$  3,84) X 6,1 ( $\pm$  4,17) [DTa X DTf respectivamente; t pareado: t = 0,949; p = 0,368], no HAM-D de 3,70 ( $\pm$  2,54) X 2,90 ( $\pm$  1,66) [t = 1,238; p = 0,247] e na POMS de 2,5 ( $\pm$  20,75) X 4,8 ( $\pm$  15,33) [t = -0,296; p = 0,774], o que também mostra que os pacientes atingiram remissão da comorbidade com depressão. O escore médio ( $\pm$  DP) no SSAI foi de 37,4 ( $\pm$  9,74) X 33,8 ( $\pm$  3,08) [t = 0,981; p = 0,352], no DTS 18,40 ( $\pm$  8,27) X 17,5 ( $\pm$  8,58) [t = 0,381; p = 0,712], e na VASs média de 2,62 ( $\pm$  2,72) X 4,15 ( $\pm$  4,1) [t = -0,964; p = 0,360].

## 4.2. NÍVEIS PLASMÁTICOS DE TRIPTOFANO

Os níveis plasmáticos de triptofano total estão apresentados na Tabela 4. Os dados mostram que existiram claros efeitos da interação DTa X tempo ( $F_{1,9} = 183,737$ ; p < 0,001) conforme previsto. Após a ingestão da mistura de aminoácidos, existiu uma redução de 66,5% às 15h30, o que foi significativamente maior do que a observada na condição de controle (DTf). A comparação direta dos valores de TRP às 15h30 entre os dias confirma a significância dessa diferença (t = -14,836; p < 0,001).

Tabela 4 - Níveis plasmáticos de triptofano

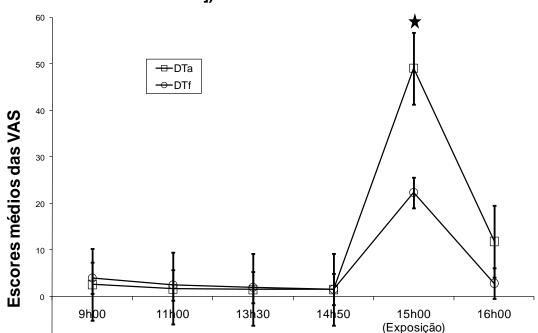
Sujeito	Depleção (%)	TRP Tota	al		
		Controle		Depleção (	de triptofano
		8h30	15h30	8h30	15h30
1	49,9	51,5	53,3	44,9	22,5
2	79,1	44,5	40,7	41,2	8,6
3	66,8	71,7	69,3	69,6	23,1
4	71,0	70,3	68,1	67,2	19,5
5	71,6	61,6	60,0	59,5	16,9
6	59,7	55,8	53,5	52,8	21,3
7	68,5	47,9	45,7	46,1	14,5
8	76,7	66,7	65,3	62,6	14,6
9	52,2	64,0	61,8	63,8	30,5
10	69,7	50,4	48,9	48,2	14,6
Média (DP)	66,5	58,44 (9,72)	56,66 (9,77)	55,59 (10,20)	18.61 (6,12)

## 4.3. PARÂMETROS SUBJETIVOS

O cálculo de confiabilidade da VAS média revelou elevada consistência interna (alfa de Cronbach = 0.956) e a introdução da DTS e da SSAI no cálculo mantém a confiabilidade alta (alfa de Cronbach = 0.960). A correlação de Pearson se mostrou significativa tanto para a correlação entre os escores dessa escala e os obtidos com a DTS (r = 0.904; p < 0.001) quanto com os obtidos com a SSAI (r = 0.677; p = 0.031).

A análise da VASs média, que está sumarizada na Figura 4, mostrou uma tendência de queda durante o período pré-exposição, principalmente no dia DTf, e um aumento importante após exposição a prova comportamental

nos dois dias, mas claramente mais acentuada no dia DTa. A ANOVA de medidas repetidas revela os efeitos da DTa ( $F_{1.8} = 19,994$ ; p = 0,003), tempo  $(F_{1,10} = 36,409; p < 0,001) e DTa X tempo <math>(F_{2,12} = 7,263; p = 0,011),$ confirmando significância estatística para as observações acima. A comparação post hoc para os efeitos do tempo com o teste de Sidak mostrou que os efeitos estavam localizados nas relações entre o momento da exposição e os pontos temporais "não-exposição", ou seja, os tempos antes e o tempo após a exposição (9h00, 11h00, 13h30, 14h50 e 16h00 [p < 0,05]) e que as relações dentre os pontos "não-exposição" não apresentavam diferenças estatisticamente significantes (p > 0,05). A comparação direta dos escores da prova comportamental entre o dia DTa e o dia DTf mostram que o aumento dos sintomas (diferenças da linha de base) no dia DTa (média ±DP = 47,569 ±21,748) foi significativamente maior que no dia controle (20,708  $\pm$ 18,392) [t = 3,527; p = 0,006]. Maiores informações dos resultados como poder estatístico, tamanho do efeito e correções da ANOVA estão expostos nos anexos C, D e E.



Tempo

-10

Figura 4 - Médias dos escores das Escalas Visuais Analógicas (VASs) ao longo das sessões experimentais (\* = p < 0,05 [diferenças da linha de base])

A análise das VAS reunidas segundo grupamentos de sintomas do DSM-IV, que estão representadas na Figura 5, também mostram maior elevação dos sintomas na condição DTa que na DTf para o grupamento de re-experimentação (DTa X DTf; média ±DP: 57,10 ±22,58 X 28,40 ±17,30; t = 3,245; p = 0,010); esquiva/entorpecimento (39,50 ±25,46 X 15,10 ±19,11; t = 3,182; p = 0,011) e hiperexcitabilidade (45,54 ±21,41 X 20,44 ±22,99; t = 3,104; p = 0,013). Os resultados das ANOVAs de medidas repetidas mostram efeitos significativos (p < 0,05) para os efeitos da condição, tempo e da interação condição X tempo para os 3 grupamentos de sintomas (maiores detalhes no anexo D) e que esses efeitos se localizavam exclusivamente entre o momento das exposição e os momentos "não-exposição" (anexo C).

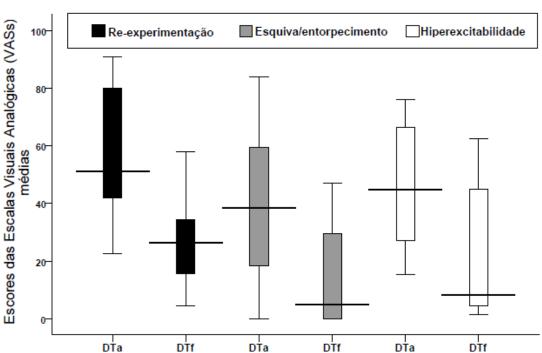


Figura 5 - Escalas Visuais Analógicas (VASs) reunidas por grupamento de sintomas nos dias depleção de Triptofano Aguda (DTa) e Falsa (DTf)

A VAS "triste" (Figura 6) mostra uma tendência a significância para os efeitos da condição ( $F_{1,8}$  = 4,116; p = 0,077) e significância para os efeitos do tempo ( $F_{2,15}$  = 28,210; p < 0,001) e interação condição X tempo ( $F_{2,17}$  = 3,579; p = 0,046) e que estes efeitos estavam localizados entre os momentos da exposição e os "não-exposição". Neste caso, a comparação direta entre das variações da linha de base na exposição entre as condições mostra apenas uma tendência a significância (DTa X DTf; média ±DP: 53,20 ±25,18 X 31,40 ±26,59; t = 2,237; p = 0,052).

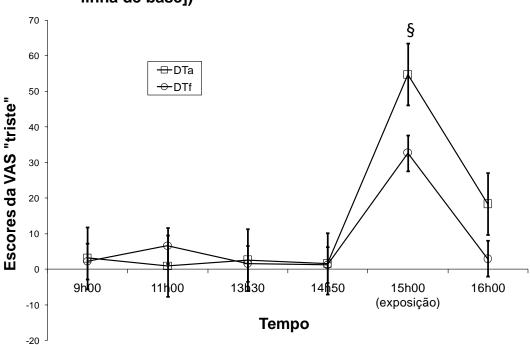
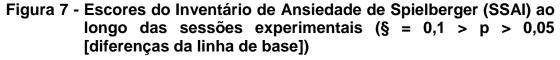


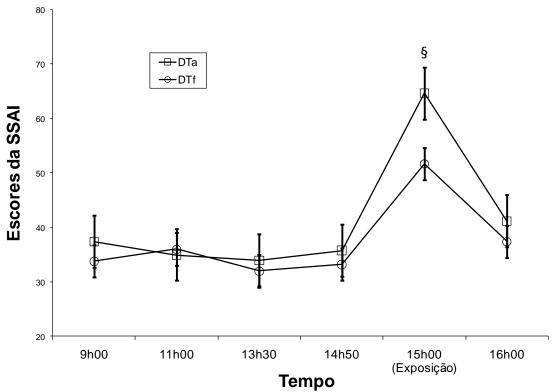
Figura 6 - Escores da Escala Visual Analógica (VAS) "triste" ao longo das sessões experimentais (§ = 0,1 > p > 0,05 [diferenças da linha de base])

Os resultados observados para as outras VAS individuais (exceto o item "triste", demonstrado em detalhes acima) mostram a mesma tendência que a VASs média e seus grupamentos. Todos os sintomas avaliados mostram diferenças significativas entre as condições nos momentos da exposição (p < 0,05) e o item convergente mostra uma tendência a significância (p = 0,059). Significâncias exatas e maiores detalhes dos cálculos estão descritos nos anexos C, D e E.

Os escores da SSAI mostraram resultados similares e estão expostos na Figura 7. Enquanto os escores do dia DTa não mudaram no período pré-exposição, houve uma tendência a queda no dia DTf no mesmo período. Novamente os escores aumentaram na prova comportamental em ambos os dias, mas significativamente maior no dia DTa que no DTf. Para

essa escala, a ANOVA de medidas repetidas também mostrou significância para os efeitos da DTa ( $F_{1,8}=11,950$ ; p=0,009), tempo ( $F_{5,40}=45,736$ ; p<0,001) e uma tendência a significância da interação DTa X tempo ( $F_{5,40}=2,191$ ; p=0,074). A análise *post hoc* dos efeitos do tempo pelo teste de Sidak revelou significância estatística na relação entre os escores na exposição e todos os outros escores ( $p\leq0,001$ ), mas não dentre os escores "não-exposição", ou seja, anteriores e posteriores a exposição (p>0,1). A comparação direta dos aumentos de escores (diferenças da linha de base) durante a prova comportamental dentre os dias evidenciou uma tendência estatística de maior aumento na condição DTa ( $28,9\pm11,03$ ) que na DTf ( $18,5\pm10,13$ ) [10,50 per 10,51 maiores informações dos resultados como poder estatístico, tamanho do efeito e correções da ANOVA estão expostos nos anexos C, D e E.

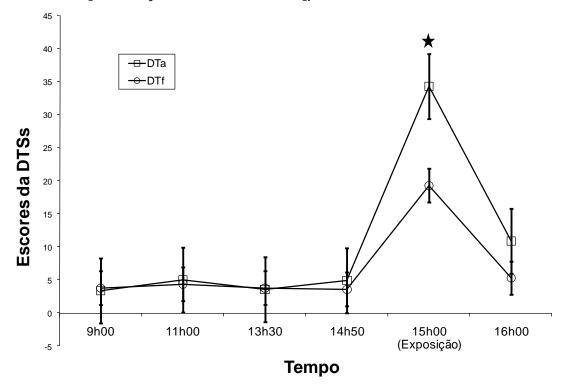




Quanto a DTSs, a redução nos escores pré-exposição não foi observada (Figura 8). Ainda sim, a ANOVA de medidas repetidas evidenciou significância dos efeitos da DTa ( $F_{1,8} = 28,800$ ; p = 0,001), tempo ( $F_{2,14} = 44,668$ ; p < 0,001) e DTa X tempo ( $F_{5,40} = 9,739$ ; p < 0,001). Novamente a avaliação *a posteriori* das relações de pares temporais pelo teste de Sidak evidenciou que a diferença se deu pela relação entre os escores da prova comportamental com cada um dos outros tempos ( $p \le 0,01$ ), mas não entre os tempos "não-exposição" entre si (p > 0,1). As diferenças da linha de base das provas comportamentais se mostraram maiores sob a condição DTa (29,4 ±12,69) que sob a DTf (15,7 ±7,986) [t = 4,671; p = 0,001]. Os

resultados detalhados dos cálculos da DTSs também são apresentados nos anexos C, D e E.

Figura 8 - Escores da Escala de Trauma de Davidson versão estado (DTSs) ao longo das sessões experimentais (\* = p < 0,05 [diferenças da linha de base])



No caso da POMSs total, que está representada graficamente na figura 9, a ANOVA de medidas repetidas mostrou claro efeito da DTa ( $F_{1,8}$  = 15,216; p = 0,005), tempo ( $F_{2,14}$  = 32,826; p < 0,001) e DTa X tempo ( $F_{3,24}$  = 5,131; p = 0,007). O teste *post hoc* de Sidak mostrou que os efeitos do tempo eram significativos entre a prova comportamental e os outros tempos ao longo dos dias (p  $\leq$  0,001) mas não entre os tempos "não-exposição" entre si (p > 0,1). Nesse caso, porém, observou-se tendência a significância entre alguns tempos "não-exposição" na sub-escala "depressão" (Tabela 5).

Os resultados exatos e detalhados dos testes para a POMSs total e suas sub-escalas estão expostos nos anexos C, D e E.

Figura 9 – Escores da Perfis de Estados de Humor versão "estado" (POMSs) total ao longo das sessões.

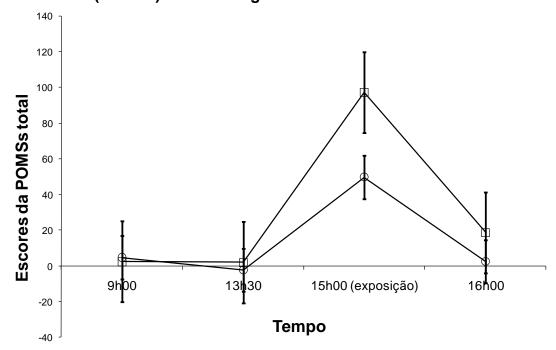


Tabela 5 - Análise das sub-escalas dos Perfis de Estados de Humor versão estado (POMSs)

	ANOVA	A de medida	s repetidas	Sidak			
Sub-escalas da POMSs	DTa X tempo		Tempo	Exposição X "Não- exposição"*	"Não- exposição" X "Não- exposição"*		
Tensão	+	-	+	+	-		
Depressão	+	+	+	+	±		
Raiva	+	+	+	+	-		
Vigor	-	-	+	+	-		
Fadiga	+	±	+	+	-		
Confusão	+	+	+	+	-		

<sup>+ =</sup> p < 0.05;  $\pm = 0.05 ; <math>- = p > 0.1$ 

<sup>\*</sup>Pelo menos uma correlação p < 0,05 é simbolizada como "+"

## 4.4. MEDIDAS CARDIOVASCULARES

O cálculo da ANOVA de medidas repetidas para as medidas cardiovasculares mostra que para a Frequência Cardíaca (FC), existiram efeitos significativos da condição ( $F_{1,8} = 7,781$ ; p = 0,024), tempo ( $F_{5,40} = 14,148$ ; p < 0,001) mas não para os efeitos da interação condição X tempo ( $F_{2,19} = 1,140$ ; p = 0,349) e que estes efeitos estavam localizados exclusivamente entre o momento da exposição e os momentos anteriores a exposição (p < 0,05; anexo C).

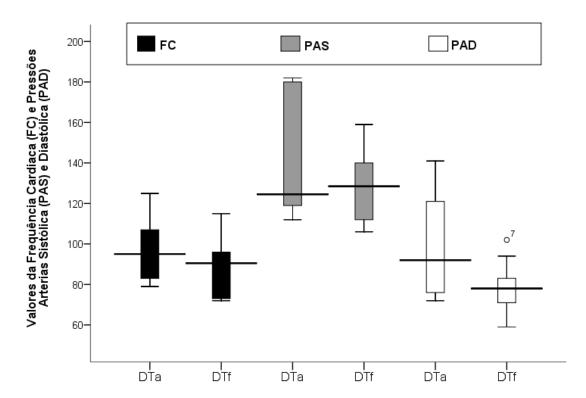
Para a Pressão Arterial Sistólica (PAS), observamos significância estatística para os efeitos do tempo ( $F_{5,40} = 9,475$ ; p < 0,001) e da interação condição X tempo ( $F_{5,40} = 2,639$ ; p = 0,037) mas não da condição ( $F_{1,8} = 1,579$ ; p = 0,244). Nesse caso, porém, apesar dos efeitos estarem concentrados principalmente nas relações entre o momento da exposição e os "não-exposição" (p < 0,05), existiram alguns efeitos significativos entre os pontos temporais anteriores a exposição (anexo C).

Quanto a Pressão Arterial Diastólica (PAD), novamente foi observada significância estatística para os efeitos da condição ( $F_{1,8}$  = 7,230; p = 0,028), tempo ( $F_{5,40}$  = 7,197; p < 0,001) e da interação condição X tempo ( $F_{5,40}$  = 3,719; p = 0,007) e que as relações entre os tempos anteriores a exposição e o momento da exposição concentravam os efeitos (anexo C).

A média das medidas cardiovasculares avaliadas durante a prova comportamental foi maior sob a condição DTa do que a DTf (Figura 10). A análise estatística pelo teste t pareado revelou que para a pressão arterial

diastólica essa diferença foi estatisticamente significativa (DTa X DTf; média  $\pm$ DP: 100,4  $\pm$ 26,103 X 78,5  $\pm$ 12,607; t = 2,242; p = 0,019) enquanto para pressão arterial sistólica e freqüência cardíaca existiu uma tendência a significância ([143,4  $\pm$ 30,522 X 127,8  $\pm$ 17,549; t = 1,949; p = 0,083] e [95,9  $\pm$ 14,918 X 88,7  $\pm$ 14,016; t = 2,150; p = 0,060] respectivamente). Detalhes dos cálculos dos parâmetros cardiovasculares podem ser encontrados no anexo E.

Figura 10 – Médias das Frequências Cardiacas (FC) e Pressões Arteriais Sistólicas (PAS) e Diastólicas (PAD) nas condições de Depleção de Triptofano aguda (DTa) e falsa (DTf) nos momentos das exposições



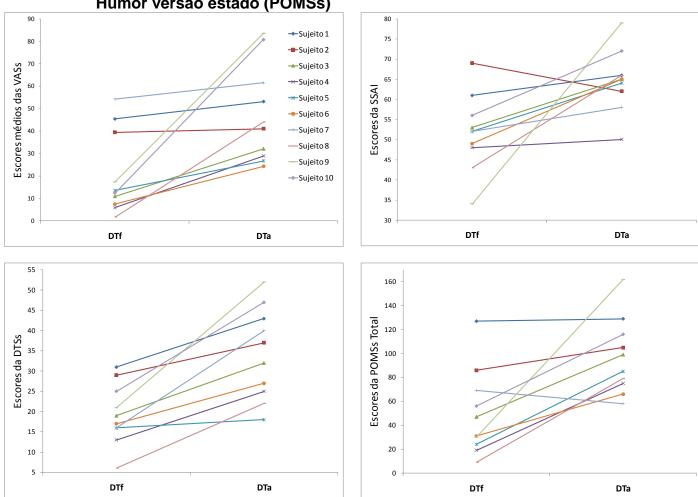
## 4.5. ANÁLISES QUALITATIVAS E DE SUJEITOS ÚNICOS

Todos os sujeitos e o examinador (FDC) foram capazes de identificar corretamente qual foi o dia depleção e qual o dia controle ao final dos testes. Com exceção aos pacientes 7 e 9, a descrição qualitativa dos outros oito sujeitos foi muito semelhante e descreveu a experiência de depleção como mais intensa que no dia controle e menos intensa que o que sentiam antes de iniciar o tratamento. Diferenças qualitativas entre as condições controle, DTa e pré-tratamento foram referidas por apenas 3 sujeitos, mas os mesmos não foram capazes de descrever essa diferença.

Os pacientes 7 e 9 tiveram uma reação particular. Ambos foram submetidos a DTa no segundo dia e ao final da imaginação guiada nessa ocasião (DTa), abriram seus olhos e descreveram a experiência como menos intensa que no primeiro dia (DTf). Porém, assim que começaram a preencher as escalas de avaliação, tiveram uma piora abrupta e inesperada, ficando visivelmente mal. Nesse momento, o paciente 9 preencheu os critérios estabelecidos para a ocorrência de ataque de pânico e *flashback*.

A Figura 11 mostra a pontuação relativa à prova comportamental de cada sujeito nas condições DTa e DTf para os quatro parâmetros subjetivos utilizados agudamente ao longo dos testes (VASs, SSAI, DTSs e POMSs). Fica claro que todos os sujeitos pontuaram mais no dia depleção que no controle, exceção feita ao sujeito 2 na SSAI e ao 7 na POMSs.

Figura 11 - Escores de cada sujeito nos momentos das provas comportamentais nas condições Depleção de Triptofano aguda (DTa) e falsa (DTf) para as Escalas Visuais Analógicas (VASs), Inventário de Ansiedade de Sipielberger (SSAI), Escala de Trauma de Davidson versão estado (DTSs) e Perfis de Estados de Humor versão estado (POMSs)



Quanto aos parâmetros cardiovasculares, podemos observar algo muito semelhante. Apenas dois sujeitos tiveram maiores freqüências cardíacas (sujeitos 1 e 6), pressões arteriais sistólicas (sujeitos 2 e 7) e diastólicas (sujeitos 5 e 7) no dia controle que no dia depleção e um sujeito teve pressões arteriais sistólicas iguais em ambos os dias (sujeito 5).

## 5. DISCUSSÃO

Os dados relativos aos procedimentos de exposição mostram robusta elevação nos escores de todas as VASs bem como das escalas padronizadas (DTSs, SSAI e POMSs) compatíveis com os observados nos estudos de Pitman (Pitman et al., 1990; Pitman et al., 1987). Entretanto, esse aumento foi muito mais intenso sob a condição de DTa do que sob a condição de DTf para todos os sujeitos avaliados, com poucas exceções (ver "análise qualitativa e de sujeitos únicos" em "resultados").

Resultados muito semelhantes foram obtidos com os parâmetros cardiovasculares, o que fortalece o valor das medidas subjetivas, obtidas através do relato verbal dos sujeitos. Como não realizamos procedimentos de exposição antes do inicio do tratamento medicamentoso, não podemos afirmar com segurança que o tratamento com ISRSs reduziu a sensibilidade dos sujeitos aos estímulos relacionados ao trauma, porém, o padrão de respostas dos sujeitos no dia DTf é muito semelhante aos relatados na literatura após tratamento psicoterápico bem sucedido (Lindauer et al., 2006) e a resposta cardiovascular sutil nesse mesmo dia sugere algum grau de diminuição na reatividade cardiovascular. Não pudemos encontrar estudos semelhantes mostrando exposição a estímulos relacionados ao trauma após tratamento bem sucedido com ISRSs para comparação.

Os resultados do presente estudo se aproximam muito dos relatados após DTa em outros transtornos nos quais o efeito terapêutico dos ISRSs é significativamente reduzido por esse procedimento na depressão (Delgado et al., 1990), pânico (Bell et al., 2002) e transtorno de ansiedade social

(Argyropoulos et al., 2004). Nos dois últimos também foi observado aumento na reatividade cardiovascular (Davies et al., 2006), compatíveis com o presente estudo. Os presentes resultados são também compatíveis com estudos que mostram que a DTa leva a um aumento na sensibilidade a estímulos aversivos mesmo na ausência de alteração de humor observável (ver Harmer, 2008 para uma revisão). Nesses estudos, doses únicas de citalopram tinham o efeito inverso e esses efeitos prediziam resposta antidepressiva em 2-4 semanas. Em conjunto, esses achados sugerem que a 5HT exerce um papel geral na regulação das respostas à estimulação aversiva mais amplo do que o tratamento dos sintomas de cada transtorno em si, e que tal efeito se daria por um aumento de sua concentração na fenda sináptica (Bel e Artigas, 1993; Nalivaiko, 2006), particularmente importantes em regiões do tronco cerebral e amígdala (Davies et al., 2007). É possível ainda que o aumento da 5HT induzido por ISRSs aja indiretamente através da diminuição dos níveis do Fator Liberador da Corticotropina (Corticotropin-Releasing Factor, CRF) uma vez que é conhecida a diminuição de seus níveis com a administração de ISRSs (De Bellis et al., 1993) e que resultados de um estudo recente demonstram um aumento desse hormônio no líquido cérebro-raquidiano de indivíduos normais submetidos a DTa (Tyrka et al., 2004).

Um dos dilemas mais importantes na pesquisa dos efeitos da DTa em quadros ansiosos tem sido a dúvida de se os efeitos observados sobre os sintomas de ansiedade seriam, na verdade, secundários aos sintomas de depressão associados. Talvez, no caso do TEPT, esse dilema seja ainda mais complexo, uma vez que além da comorbidade, os sintomas dos dois

transtornos se sobrepõem (Berlim et al., 2003; Franklin e Zimmerman, 2001; O'Donnell et al., 2004). Os resultados do presente estudo, contudo, apontam para dois padrões diferentes de respostas a DTa. Por um lado, os sintomas de ansiedade e TEPT, medidos pelas VASs, DTSs e SSAI, diferiram entre as condições (DTa e DTf) apenas após a exposição, um padrão compatível com o observado nos estudos de DTa em transtornos ansiosos (Argyropoulos et al., 2004; Bell et al., 2002). Por outro, o item "triste" da VAS foi o sintoma independente que mostrou menor efeito na comparação DTa -vs- DTf (diferenças da linha de base) e o sub-item "depressão" da POMSs é a única variável que mostra uma tendência a apresentar efeitos independentemente da exposição (Tabela 5), o que sugere um padrão de respostas de humor semelhante ao observado nos estudos de DTa na depressão (Delgado et al., 1990). Em conjunto, esses achados sugerem a hipótese de que os resultados observados não foram secundários a comorbidade com depressão. Essas conclusões estão de acordo com os achados de uma meta-análise de estudos de DTa em transtornos ansiosos que mostra que a história de transtorno depressivo não influenciou as respostas a DTa + exposição quando medidas pela SSAI (Hood et al., 2004). Apesar disso, essa parece ser uma pergunta ainda em aberto e que necessita de mais pesquisas para ser devidamente respondida.

Outro resultado peculiar do presente estudo foi a diferença observada entre as respostas de ansiedade medidas pela SSAI e os de TEPT no que diz respeito ao tamanho do efeito da diferença entre as condições na prova comportamental. A diferença foi muito maior para os sintomas de TEPT do que para os sintomas de ansiedade, o que sugere que

estes também se comportam de forma distinta e que metodologicamente a medida de sintomas específicos (como os medidos pela DTS) são mais eficazes que os inespecíficos (como os da SSAI).

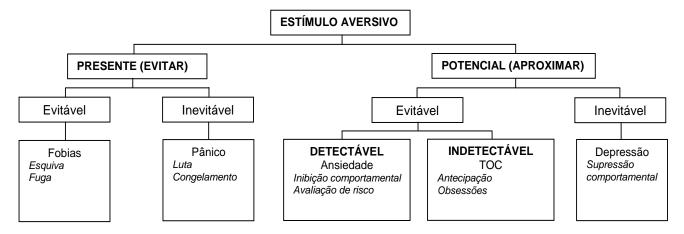
Além do estudo apresentado nessa tese, são conhecidas outras quatro publicações com resultados positivos sobre os efeitos da DTa em ansiedade, sendo um em ansiedade social (Argyropoulos et al., 2004) e três no transtorno do pânico (Bell et al., 2002; Miller et al., 2000; Schruers et al., 2000). Apenas um estudo negativo envolvendo procedimento de provocação de sintomas e DTa em ansiedade é conhecido (Koszycki et al., 1996), e este envolvia provocação de sintomas de pânico através de CCK-4, um neuropeptídio que provavelmente não age via sistema 5HT. Curiosamente, relatos preliminares de um estudo com transtorno de ansiedade generalizada mostram que a estimulação com CO<sub>2</sub> a 7,5% gera importantes respostas de ansiedade nestes pacientes, mas essas não diferem entre as condições DTa e a DTf (Hood et al., 2008). Observações preliminares de procedimentos de DTa no transtorno obsessivo-compulsivo têm levado a resultados semelhantes (Hood; comunicação pessoal).

Esses achados suportam a hipótese de que não só a depressão e a ansiedade respondem diferentemente a DTa quanto a necessidade ou não de exposição, mas que os quadros ansiosos parecem se dividir em dois grupos: os que respondem a DTa (pânico, fobia social e TEPT) e os que não respondem a DTa (TAG e TOC até o momento). A explicação desta distinção é difícil, mas talvez possa ser explicada, ao menos em parte, pela teoria do papel dual da 5HT na ansiedade (Deakin e Graeff, 1991; Graeff,

2004) e teoria da neuropsicologia da ansiedade de Gray e McNaughton (2000).

Sabe-se que a 5HT manipulada agudamente tem papeis opostos em modelos animais que envolvem contingências aversivas proximais ou distais, diminuindo respostas de fuga no primeiro caso e aumentando as respostas de esquiva no segundo (Deakin e Graeff, 1991). Ao que tudo indica, essas diferentes contingências guardam íntima relação com os transtornos ansiosos e depressivo observados na prática clínica (Graeff, 1999; Graeff et al., 1996; Gray e McNaughton, 2000). Uma dessas categorizações, baseadas na análise funcional das contingências aversivas, é proposta por Gray e McNaughton (2000) e está exposta na Figura 12.

Figura 12 - Categorias de respostas defensivas (adaptado de Gray e McNaughton, 2000)



Segundo essa teoria, os dois transtornos com resultados positivos sob DTa (ansiedade social e pânico) envolveriam risco proximal e, portanto, seriam sensíveis a diminuições abruptas nos níveis de 5HT no sentido de um aumento das respostas/sintomas envolvidos. Por outro lado, o TOC e o TAG estão no outro extremo da classificação (Figura 12) e seriam sensíveis de forma oposta (ou eventualmente insensíveis) a quedas agudas na 5HT.

O TEPT não entra na classificação de Gray e McNaughton (2000). É esse transtorno envolva uma estimulação inescapável, semelhante ao pânico, na presença de estímulos relacionados ao trauma (por exemplo a nossa prova de exposição) e uma contingência de risco potencial inescapável, semelhante a depressão, quando os estímulos relacionados estão distantes ou ausentes. A condição potencial e inescapável é ocupada no modelo do Gray pela depressão (Figura 12). Curiosamente um dos modelos experimentais de TEPT mais utilizados tem sido o desamparo aprendido (Maier et al., 2006; Yehuda e Antelman, 1993), inicialmente utilizado para quadros depressivos (Anisman, 1984; Maier e Seligman, 1976). Essa observação ganha magnitude com a discussão, agora mais clínica, de que depressão e TEPT compartilham sintomas (Berlim et al., 2003; Franklin e Zimmerman, 2001; O'Donnell et al., 2004) e os questionamentos nosológicos da distinção entre o TEPT e a depressão (Davidson e Fairbank, 1993; Friedman e Yehuda, 1995; Lanius et al., 2007).

Talvez essas teorias expliquem ainda as descrições qualitativas dos pacientes 7 e 9. Uma vez que os efeitos da DTa foram inicialmente menos intensos e após algum tempo tornaram-se mais intensos que o controle, é

possível que os efeitos da DTa tenham sido opostos a depender do distanciamento temporal da apresentação do estímulo (gravação). Essa é uma hipótese ainda especulativa e deve ser mais bem estudada.

Essa não é a única peculiaridade dos resultados de sujeitos únicos que merece destaque. Existe uma visível variabilidade individual observada nas respostas às exposições (figura 11) mas que, com pouquíssimas exceções em uma ou outra escala isoladamente, todos tiveram respostas mais intensas a exposição na condição DTa que na DTf. De fato, o único caso que consistentemente diferiu do restante da amostra foi o sujeito 9, por sofrer os efeitos da DTa nesse mesmo sentido, porém de forma muito mais intensa que os outros sujeitos na grande maioria dos parâmetros avaliados. O fato desse ter sido um dos sujeitos mais graves início do tratamento (tabela 1) pode ter influenciado os resultados. Apesar disso, o mesmo não se observa em outros sujeitos com gravidade semelhante e ou maior no início do tratamento. De uma forma ou de outra, vale a pena relatar que a exclusão deste sujeito dos cálculos estatísticos não altera o quadro geral dos resultados. Também é possível que essas variabilidades individuais possam ser explicadas por diferentes padrões de resposta verbal e (ou) histórias de vida e genéticas, tornando cada sujeito diferentemente sensível à contingência aversiva apresentada. Nenhuma variável avaliada (grau de melhora no momento dos testes, dose medicamentosa, tempo de tratamento antes dos testes, sexo, idade ou nível de depleção de triptofano) parece determinar consistentemente a diferença na amplitude das respostas observadas nos dias DTa e DTf entre os sujeitos.

Esse fato, de 100% dos sujeitos terem apresentado respostas a exposição mais intensas na DTa do que na DTf, também é uma das possíveis explicações do por que o tamanho da amostra, apesar de pequeno, mostrou-se suficiente para calcular com elevado poder estatístico (> 80%) a grande maioria dos parâmetros avaliados (anexos C, D e E). É provável que esse fato se de também por um controle experimental extremamente rigoroso (apenas 8,13% dos sujeitos triados completaram o experimento), um efeito muito intenso das variáveis independentes (DTa e prova comportamental) e o desenho cruzado utilizado. A vantagem dos experimentos cruzados é o fato de cada sujeito ser seu próprio controle de forma que todas as variáveis não controladas influenciam igualmente as duas condições. Estima-se que estudos cruzados chegam a exigir amostras até 5 vezes menores que estudos paralelos (Garcia et al., 2004). O fato de apenas uma semana separar os dois testes fortalece esse benefício visto que existe pouco tempo para mudanças significativas na condição extraexperimental de cada sujeito. Apesar do risco do efeito de "carregamento" (carryover effects) dos estudos cruzados, a ordem dos testes não influenciou os resultados obtidos (Anexo D), sugerindo que esse não foi o caso no presente estudo. Essa visão é fortalecida pela já citada meta-análise dos estudos de DTa em transtornos ansiosos que também não encontrou efeitos da ordem dos testes sobre os resultados (Hood et al., 2004). Provavelmente o fato dos efeitos da DTa regridem muito rápido, poucas horas após reintrodução da dieta normal do sujeito, e da exposição utilizada ser breve o bastante para não permitir habituação explicam essa observação.

Finalmente, deve ser considerada nesse, bem como em todos os estudos de DTa, a possibilidade de o efeito comportamental observado ser influenciado pela interação do sistema serotonérgico com outros neurotransmissores. As projeções dos neurônios serotonérgicos se estendem por praticamente todo o encéfalo. Estes outros sistemas podem ser afetados por uma queda abrupta na liberação de 5HT. Sabe-se, por exemplo, que as projeções serotonérgicas facilitam a via dopaminérgica mesolímbica, inibe o *locus ceruleus* e a liberação de acetilcolina no hipocampo e córtex (Baumgarten e Grozdanovic, 1994), estruturas e substâncias também intimamente relacionadas ao TEPT.

## 6. CONCLUSÕES

Segundo revisão extensa realizada na literatura cientifica, os dados apresentados no presente estudo são os primeiros a demonstrar que a depleção de 5HT aumenta as respostas cardiovasculares e subjetivas à exposição a estímulos relacionados ao trauma em pacientes com TEPT remitido com ISRSs.

Conforme hipotetizado, as respostas de ansiedade, humor bem como as específicas de TEPT à estímulos relacionados ao trauma foram maiores sob a condição DTa que sob a condição controle (DTf) nos sujeitos com TEPT remitido com ISRSs. Adicionalmente, observou-se que essa diferença entre as condições foi observada apenas sob provocação, o que confirma a hipótese secundária do presente estudo.

Os resultados sugerem que os ISRSs provavelmente agem induzindo um aumento na função da 5HT que por sua vez diminui as respostas aos estímulos relacionados ao trauma, mas não diminuem os "sintomas" de ansiedade e TEPT "per se", uma vez que não foram observadas diferenças entre as condições na ausência de provocação. Esses achados dão suporte à hipótese de que a 5HT ajuda a mediar a resiliência ao estresse, que sabidamente aumenta após tratamento do TEPT com ISRSs (Connor e Davidson, 2003; Davidson et al., 2005) e que essa alteração participaria de forma importante dos efeitos terapêuticos dos ISRSs (Harmer, 2008).

## 7. ANEXOS

# 7.1. ANEXO A - DIETA POBRE EM TRIPTOFANO E ORIENTAÇÕES AO PACIENTE

No dia anterior ao do teste, pedimos que o Senhor (a) siga uma dieta com pouco triptofano que se inicia no café da manhã e termina à meia noite.

Café da manhã

Seu café da manhã deve consistir de 2 bananas, suco de laranja e duas fatias de pão. Você deve tostar suas fatias de pão e comê-las com margarina e/ou geléia. Você não deve comer manteiga e nem leite (exceto por um pouco no seu chá ou café). Você poderá tomar um copo de café ou de chá com **um pouco** de leite e açúcar.

Almoço

Seu almoço deve consistir de salada, aipo, cenoura, fruta ou uvas passas. Para a salada você poderá adicionar o molho de sua preferência desde que seja **predominantemente feito de óleo** ou azeite como no molho do tipo italiano. Poderá utilizar vinagre, sal e pimenta e **um pouco** de outros tipos de ingredientes. Você poderá tomar um copo de café ou chá com **um pouco** de leite e açúcar.

Jantar

Dieta com pouca proteína (menos do que 15g) de sua preferência, por exemplo massa ou arroz com vegetais. **Não** comer carne e nem queijo! Você poderá tomar um copo de café ou de chá com **um pouco** de leite e açúcar. Adicionalmente você poderá comer frutas a vontade durante todo o dia, mas sugerimos que as guarde para a noite (até a meia-noite).

#### **IMPORTANTE!**

Você não precisa comer tudo que está nesta lista, mas você não pode substituir um item pelo outro ou comer nada que não está nesta lista!

Você deverá tomar água durante o dia;

Por favor, **não tome café ou bebidas com cafeína** após 20h00 do dia anterior ao do teste (inclusive o do chá e/ou café permitido no jantar);

Por favor, não use álcool por 3 dias antes do teste;

Você não precisa comer a comida desta lista na ordem certa, pode comer na ordem que desejar;

Por favor, pare de comer à meia noite na noite anterior ao teste;

Não coma nada no café da manhã no dia do teste.

## 7.2. ANEXO B - ESCALAS MODIFICADAS PARA A VERSÃO "ESTADO"

DTS MODIFICADA DATA_	_/_	/_	; HORA:	h	min.
Caro paciente você encontrará a	ıbaixo 1	14 pergu	ntas sobre o event	to trauma	ático que você
escreveu acima.					
IMPORTANTE! As perguntas s	se refer	em a coi	mo você se sente <u>I</u>	NESTE :	MOMENTO!!!
1 – minimamente					

- 2 moderadamente
- 3 marcadamente
- 4 extremamente

Sintoma	Intensidade
1 – Está tendo imagens, lembranças ou pensamentos dolorosos sobre o evento?	
2 – Está se sentindo como se o evento estivesse acontecendo novamente?	
3 – Sente-se perturbado quando algo te lembra do evento?	
4 - Tem evitado algum pensamento ou sentimento sobre o evento?	
5 - Se percebe incapaz de recordar aspectos importantes do evento?	
6 - Você está tendo dificuldades para apreciar coisas?	
7 - Está se sentindo distante ou separado das outras pessoas?	
8 – Sente-se incapaz de sentir tristeza ou sentimentos amorosos ou tem se sentido insensível ou entorpecido de uma forma geral?	
9 - Acha difícil de se imaginar tendo um longo período de vida atingindo seus objetivos?	
10 – Sente-se irritado ou apresentado acessos de raiva?	
11 – Sente dificuldades para se concentrar?	
12 – Está se sentindo "no limite", facilmente distraível, ou teve que permanecer "de guarda"?	
13 – Sente-se apreensivo ou facilmente assustado?	
14 - Sentido mal-estar físico causado por lembranças do trauma? (isso inclui sudorese, tremores, aceleração cardíaca, perda de fôlego, náuseas e diarréia).	

POMS	data	1 1	: hora	h	min

Abaixo há uma lista de palavras que descrevem sentimentos que as pessoas têm. Por favor, leia cada uma cuidadosamente e assinale o número que melhor descreve como você vem se sentindo neste momento. Os números significam:

0 Nada	U	1 Im pou	ico		2 Mais ou menos		3 Bastante	Ext		4 tremar	mente	
Amistoso	0	1	2	3	4	Nervo	oso	0	1	2	3	4
Tenso	0	1	2	3	4	Senti	ndo-se só	0	1	2	3	4
Zangado	0	1	2	3	4	Senti	ndo-se miserável	0	1	2	3	4
Esgotado	0	1	2	3	4	Atrap	alhado	0	1	2	3	4
Infeliz	0	1	2	3	4	<u>Alegr</u>	e	0	1	2	3	4
Lúcido	0	1	2	3	4	Amar	gurado	0	1	2	3	4
Animado	0	1	2	3	4	Exau	sto	0	1	2	3	4
Confuso	0	1	2	3	4	Ansic	)SO	0	1	2	3	4
Arrependido	0	1	2	3	4	Pront	to para brigar	0	1	2	3	4
Trêmulo	0	1	2	3	4	Bond	oso	0	1	2	3	4
Apático	0	1	2	3	4	Depri	imido	0	1	2	3	4
Irritado	0	1	2	3	4	Dese	sperado	0	1	2	3	4
Atencioso	0	1	2	3	4	Lerdo	)	0	1	2	3	4
Triste	0	1	2	3	4	Rebe	Rebelde		1	2	3	4
Ativo	0	1	2	3	4	Desa	mparado	0	1	2	3	4
A ponto de explodir	0	1	2	3	4	Cans	ado	0	1	2	3	4
Resmungão	0	1	2	3	4	Atord	oado	0	1	2	3	4
Melancólico	0	1	2	3	4	Alerta	a	0	11	2	3	4
Enérgico	0	1	2	3	4	<u>Enga</u>	nado	0	11	2	3	4
Apavorado	0	1	2	3	4	Furio	so	0	1	2	3	4
Sem esperança	0	1	2	3	4	Eficie	ente	0	11	2	3	4
Relaxado	0	11	2	3	4	Confi	ante	0	11	2	3	4
Indigno	0	1	2	3	4	Cheid	o de energia	0	1	2	3	4
Rancoroso	0	1	2	3	4	Mal-h	numorado	0	11	2	3	4
Solidário	0	1	2	3	4	<u>Inútil</u>		0	11	2	3	4
Preocupado	0	1	2	3	4	Esqu	ecido	0	11	2	3	4
Irrequieto	0	1	2	3	4	<u>Desp</u>	reocupado	0	11	2	3	4
Incapaz de se concent	trar 0	1	2	3	4	Aterro	orizado	0	11	2	3	4
Fatigado	0	1	2	3	4	Culpa	ado	0	1	2	3	4
Prestativo	0	1	2	3	4	Vigor	oso	0	11	2	3	4
Aborrecido	0	1	2	3	4	Incer	to sobre as coisas	0	11	2	3	4
Desanimado	0	1	2	3	4	Sem	forças	0	1	2	3	4
Ressentido	0	11	2	3	4							

# 7.3. ANEXO C – TESTES *POST HOC* DE SIDAK PARA O PARÂMETRO "TEMPO" DAS ANOVAS DE MEDIDAS REPETIDAS

#### VASs média

(I) Tempo	(J) Tempo	Diferença	Erro	Sig. <sup>a</sup>		Confiança de 95%
		Média	Padrão		para as difer	
		(I-J)			Inferior	Superior
1	2	1,171	0,415	0,287	-0,531	2,874
	3	1,595	0,514	0,199	-0,517	3,706
	4	1,777	0,553	0,170	-0,494	4,048
	5	-30,910*	4,880	0,003	-50,943	-10,878
	6	-4,123	2,528	0,899	-14,502	6,255
2	1	-1,171	0,415	0,287	-2,874	0,531
	3	0,423	0,261	0,903	-0,649	1,495
	4	0,606	0,367	0,891	-0,901	2,113
	5	-32,082*	4,842	0,002	-51,958	-12,205
	6	-5,295	2,506	0,650	-15,582	4,993
3	1	-1,595	0,514	0,199	-3,706	0,517
	2	-0,423	0,261	0,903	-1,495	0,649
	4	0,183	0,181	0,998	-0,561	0,926
	5	-32,505*	4,882	0,002	-52,545	-12,465
	6	-5,718	2,609	0,603	-16,427	4,991
4	1	-1,777	0,553	0,170	-4,048	0,494
	2	-0,606	0,367	0,891	-2,113	0,901
	3	-0,183	0,181	0,998	-0,926	0,561
	5	-32,687*	4,895	0,002	-52,782	-12,593
	6	-5,901	2,699	0,607	-16,981	5,180
5	1	30,910*	4,880	0,003	10,878	50,943
	2	32,082*	4,842	0,002	12,205	51,958
	3	32,505*	4,882	0,002	12,465	52,545
	4	32,687*	4,895	0,002	12,593	52,782
	6	26,787*	3,618	0,001	11,933	41,640
6	1	4,123	2,528	0,899	-6,255	14,502
	2	5,295	2,506	0,650	-4,993	15,582
	3	5,718	2,609	0,603	-4,991	16,427
	4	5,901	2,699	0,607	-5,180	16,981
	5	-26,787*	3,618	0,001	-41,640	-11,933

Sofrimento causado pela lembranca do trauma¥

(I-J)	(I) Tempo	(J) Tempo	Diferença	Erro	Sig. <sup>a</sup>		Confiança de 95%
1         2         2,062         1,150         0,828         -2,658         6,783           3         3,708         2,100         0,841         -4,913         12,329           4         3,646         2,141         0,869         -5,141         12,433           5         -36,062*         5,795         0,004         -59,850         -12,275           6         -1,813         3,719         1,000         -17,079         13,454           2         1         -2,062         1,150         0,828         -6,783         2,658           3         1,646         1,520         0,996         -4,595         7,887           4         1,583         1,623         0,999         -5,080         8,246           5         -38,125*         5,668         0,002         -61,391         -14,859           6         -3,875         3,576         0,996         -18,557         10,807           1         -3,708         2,100         0,841         -12,329         4,913           2         -1,646         1,520         0,996         -7,887         4,595           4         -0,063         0,355         1,000         -1,520			Média	Padrão			
3         3,708         2,100         0,841         -4,913         12,329           4         3,646         2,141         0,869         -5,141         12,433           5         -36,062*         5,795         0,004         -59,850         -12,275           6         -1,813         3,719         1,000         -17,079         13,454           2         1         -2,062         1,150         0,828         -6,783         2,668           3         1,646         1,520         0,996         -4,595         7,887           4         1,583         1,623         0,999         -5,080         8,246           5         -38,125*         5,668         0,002         -61,391         -14,855           6         -3,675         3,576         0,996         -18,557         10,807           3         1         -3,708         2,100         0,841         -12,329         4,913           2         -1,646         1,520         0,996         -7,887         4,595           4         -0,063         0,355         1,000         -1,520         1,395           5         -39,771*         4,750         0,000         -59,271			` '	4.4=0			
4         3,646         2,141         0,869         -5,141         12,433           5         -36,062*         5,795         0,004         -59,850         -12,276           6         -1,813         3,719         1,000         -17,079         13,454           2         1         -2,062         1,150         0,828         -6,783         2,658           3         1,646         1,520         0,996         -4,595         7,887           4         1,583         1,623         0,999         -5,080         8,246           5         -38,125*         5,668         0,002         -61,391         -14,859           6         -3,875         3,576         0,996         -18,557         10,807           3         1         -3,708         2,100         0,841         -12,329         4,913           2         -1,646         1,520         0,996         -7,887         4,595           4         -0,063         0,355         1,000         -1,520         1,395           5         -39,771*         4,750         0,000         -59,271         -20,274           6         -5,521         2,818         0,740         -17,089	1						
5         -36,062*         5,795         0,004         -59,850         -12,275           6         -1,813         3,719         1,000         -17,079         13,454           2         1         -2,062         1,150         0,828         -6,783         2,658           3         1,646         1,520         0,996         -4,595         7,887           4         1,583         1,623         0,999         -5,080         8,246           5         -38,125*         5,668         0,002         -61,391         -14,856           6         -3,875         3,576         0,996         -18,557         10,807           3         1         -3,708         2,100         0,841         -12,329         4,913           2         -1,646         1,520         0,996         -7,887         4,595           4         -0,063         0,355         1,000         -1,520         1,395           5         -39,771*         4,750         0,000         -59,271         -20,271           6         -5,521         2,818         0,740         -17,089         6,047           4         1         -3,646         2,141         0,869 <t< td=""><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></t<>							
6         -1,813         3,719         1,000         -17,079         13,454           2         1         -2,062         1,150         0,828         -6,783         2,658           3         1,646         1,520         0,996         -4,595         7,887           4         1,583         1,623         0,999         -5,080         8,246           5         -38,125*         5,668         0,002         -61,391         -14,855           6         -3,875         3,576         0,996         -18,557         10,807           3         1         -3,708         2,100         0,841         -12,329         4,913           2         -1,646         1,520         0,996         -7,887         4,595           4         -0,063         0,355         1,000         -1,520         1,395           5         -39,771*         4,750         0,000         -59,271         -20,271           6         -5,521         2,818         0,740         -17,089         6,047           4         1         -3,646         2,141         0,869         -12,433         5,141           2         -1,583         1,623         0,999         -8				· ·			·
2       1       -2,062       1,150       0,828       -6,783       2,658         3       1,646       1,520       0,996       -4,595       7,887         4       1,583       1,623       0,999       -5,080       8,246         5       -38,125*       5,668       0,002       -61,391       -14,859         6       -3,875       3,576       0,996       -18,557       10,807         3       1       -3,708       2,100       0,841       -12,329       4,913         2       -1,646       1,520       0,996       -7,887       4,595         4       -0,063       0,355       1,000       -1,520       1,395         5       -39,771*       4,750       0,000       -59,271       -20,271         6       -5,521       2,818       0,740       -17,089       6,047         4       1       -3,646       2,141       0,869       -12,433       5,141         2       -1,583       1,623       0,999       -8,246       5,080         3       0,063       0,355       1,000       -13,95       1,520         5       -39,708*       4,580       0,000       -58,511 <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td>							
3         1,646         1,520         0,996         -4,595         7,887           4         1,583         1,623         0,999         -5,080         8,246           5         -38,125*         5,668         0,002         -61,391         -14,859           6         -3,875         3,576         0,996         -18,557         10,807           3         1         -3,708         2,100         0,841         -12,329         4,913           2         -1,646         1,520         0,996         -7,887         4,595           4         -0,063         0,355         1,000         -1,520         1,395           5         -39,771*         4,750         0,000         -59,271         -20,271           6         -5,521         2,818         0,740         -17,089         6,047           4         1         -3,646         2,141         0,869         -12,433         5,141           2         -1,583         1,623         0,999         -8,246         5,080           3         0,063         0,355         1,000         -1,395         1,520           5         -39,708*         4,580         0,000         -58,511         <				· ·			·
4       1,583       1,623       0,999       -5,080       8,246         5       -38,125*       5,668       0,002       -61,391       -14,859         6       -3,875       3,576       0,996       -18,557       10,807         3       1       -3,708       2,100       0,841       -12,329       4,913         2       -1,646       1,520       0,996       -7,887       4,595         4       -0,063       0,355       1,000       -1,520       1,395         5       -39,771*       4,750       0,000       -59,271       -20,271         6       -5,521       2,818       0,740       -17,089       6,047         4       1       -3,646       2,141       0,869       -12,433       5,141         2       -1,583       1,623       0,999       -8,246       5,080         3       0,063       0,355       1,000       -1,395       1,520         5       -39,708*       4,580       0,000       -58,511       -20,906         5       -39,708*       4,580       0,000       -17,352       6,436         5       1       36,062*       5,795       0,004       12	2						
5         -38,125*         5,668         0,002         -61,391         -14,859           6         -3,875         3,576         0,996         -18,557         10,807           3         1         -3,708         2,100         0,841         -12,329         4,913           2         -1,646         1,520         0,996         -7,887         4,595           4         -0,063         0,355         1,000         -1,520         1,395           5         -39,771*         4,750         0,000         -59,271         -20,271           6         -5,521         2,818         0,740         -17,089         6,047           4         1         -3,646         2,141         0,869         -12,433         5,141           2         -1,583         1,623         0,999         -8,246         5,080           3         0,063         0,355         1,000         -1,395         1,520           5         -39,708*         4,580         0,000         -58,511         -20,906           5         -39,708*         4,580         0,000         12,275         59,850           5         1         36,062*         5,795         0,004							
6         -3,875         3,576         0,996         -18,557         10,807           3         1         -3,708         2,100         0,841         -12,329         4,913           2         -1,646         1,520         0,996         -7,887         4,595           4         -0,063         0,355         1,000         -1,520         1,395           5         -39,771*         4,750         0,000         -59,271         -20,271           6         -5,521         2,818         0,740         -17,089         6,047           4         1         -3,646         2,141         0,869         -12,433         5,141           2         -1,583         1,623         0,999         -8,246         5,080           3         0,063         0,355         1,000         -1,395         1,520           5         -39,708*         4,580         0,000         -58,511         -20,906           6         -5,458         2,897         0,781         -17,352         6,436           5         1         36,062*         5,795         0,004         12,275         59,850           2         38,125*         5,668         0,002 <td< td=""><td></td><td></td><td>1,583</td><td>1,623</td><td>0,999</td><td>-5,080</td><td>8,246</td></td<>			1,583	1,623	0,999	-5,080	8,246
3         1         -3,708         2,100         0,841         -12,329         4,913           2         -1,646         1,520         0,996         -7,887         4,595           4         -0,063         0,355         1,000         -1,520         1,395           5         -39,771*         4,750         0,000         -59,271         -20,271           6         -5,521         2,818         0,740         -17,089         6,047           4         1         -3,646         2,141         0,869         -12,433         5,141           2         -1,583         1,623         0,999         -8,246         5,080           3         0,063         0,355         1,000         -1,395         1,520           5         -39,708*         4,580         0,000         -58,511         -20,906           6         -5,458         2,897         0,781         -17,352         6,436           5         1         36,062*         5,795         0,004         12,275         59,850           2         38,125*         5,668         0,002         14,859         61,391           3         39,771*         4,750         0,000 <td< td=""><td></td><td></td><td>-38,125*</td><td>5,668</td><td>0,002</td><td>-61,391</td><td>-14,859</td></td<>			-38,125*	5,668	0,002	-61,391	-14,859
2         -1,646         1,520         0,996         -7,887         4,595           4         -0,063         0,355         1,000         -1,520         1,395           5         -39,771*         4,750         0,000         -59,271         -20,271           6         -5,521         2,818         0,740         -17,089         6,047           4         1         -3,646         2,141         0,869         -12,433         5,141           2         -1,583         1,623         0,999         -8,246         5,080           3         0,063         0,355         1,000         -1,395         1,520           5         -39,708*         4,580         0,000         -58,511         -20,906           6         -5,458         2,897         0,781         -17,352         6,436           5         1         36,062*         5,795         0,004         12,275         59,850           2         38,125*         5,668         0,002         14,859         61,391           3         39,771*         4,750         0,000         20,271         59,271           4         39,708*         4,580         0,000         20,906		6	-3,875	3,576	0,996	-18,557	10,807
4       -0,063       0,355       1,000       -1,520       1,395         5       -39,771*       4,750       0,000       -59,271       -20,271         6       -5,521       2,818       0,740       -17,089       6,047         4       1       -3,646       2,141       0,869       -12,433       5,141         2       -1,583       1,623       0,999       -8,246       5,080         3       0,063       0,355       1,000       -1,395       1,520         5       -39,708*       4,580       0,000       -58,511       -20,906         6       -5,458       2,897       0,781       -17,352       6,436         5       1       36,062*       5,795       0,004       12,275       59,850         2       38,125*       5,668       0,002       14,859       61,391         3       39,771*       4,750       0,000       20,271       59,271         4       39,708*       4,580       0,000       20,906       58,511         6       34,250*       4,791       0,001       14,584       53,916         6       1,813       3,719       1,000       -13,454       <	3	1	-3,708	2,100	0,841	-12,329	4,913
5         -39,771*         4,750         0,000         -59,271         -20,271           6         -5,521         2,818         0,740         -17,089         6,047           4         1         -3,646         2,141         0,869         -12,433         5,141           2         -1,583         1,623         0,999         -8,246         5,080           3         0,063         0,355         1,000         -1,395         1,520           5         -39,708*         4,580         0,000         -58,511         -20,906           6         -5,458         2,897         0,781         -17,352         6,436           5         1         36,062*         5,795         0,004         12,275         59,850           2         38,125*         5,668         0,002         14,859         61,391           3         39,771*         4,750         0,000         20,271         59,271           4         39,708*         4,580         0,000         20,906         58,511           6         34,250*         4,791         0,001         14,584         53,916           6         1,813         3,719         1,000         -13,454		2	-1,646	1,520	0,996	-7,887	4,595
6         -5,521         2,818         0,740         -17,089         6,047           4         1         -3,646         2,141         0,869         -12,433         5,141           2         -1,583         1,623         0,999         -8,246         5,080           3         0,063         0,355         1,000         -1,395         1,520           5         -39,708*         4,580         0,000         -58,511         -20,906           6         -5,458         2,897         0,781         -17,352         6,436           5         1         36,062*         5,795         0,004         12,275         59,850           2         38,125*         5,668         0,002         14,859         61,391           3         39,771*         4,750         0,000         20,271         59,271           4         39,708*         4,580         0,000         20,906         58,511           6         34,250*         4,791         0,001         14,584         53,916           6         1,813         3,719         1,000         -13,454         17,079           2         3,875         3,576         0,996         -10,807		4	-0,063	0,355	1,000	-1,520	1,395
4       1       -3,646       2,141       0,869       -12,433       5,141         2       -1,583       1,623       0,999       -8,246       5,080         3       0,063       0,355       1,000       -1,395       1,520         5       -39,708*       4,580       0,000       -58,511       -20,906         6       -5,458       2,897       0,781       -17,352       6,436         5       1       36,062*       5,795       0,004       12,275       59,850         2       38,125*       5,668       0,002       14,859       61,391         3       39,771*       4,750       0,000       20,271       59,271         4       39,708*       4,580       0,000       20,906       58,511         6       34,250*       4,791       0,001       14,584       53,916         6       1,813       3,719       1,000       -13,454       17,079         2       3,875       3,576       0,996       -10,807       18,557         3       5,521       2,818       0,740       -6,047       17,089         4       5,458       2,897       0,781       -6,436       17		5	-39,771*	4,750	0,000	-59,271	-20,271
2       -1,583       1,623       0,999       -8,246       5,080         3       0,063       0,355       1,000       -1,395       1,520         5       -39,708*       4,580       0,000       -58,511       -20,906         6       -5,458       2,897       0,781       -17,352       6,436         5       1       36,062*       5,795       0,004       12,275       59,850         2       38,125*       5,668       0,002       14,859       61,391         3       39,771*       4,750       0,000       20,271       59,271         4       39,708*       4,580       0,000       20,906       58,511         6       34,250*       4,791       0,001       14,584       53,916         6       1       1,813       3,719       1,000       -13,454       17,079         2       3,875       3,576       0,996       -10,807       18,557         3       5,521       2,818       0,740       -6,047       17,089         4       5,458       2,897       0,781       -6,436       17,352		6	-5,521	2,818	0,740	-17,089	6,047
3     0,063     0,355     1,000     -1,395     1,520       5     -39,708*     4,580     0,000     -58,511     -20,906       6     -5,458     2,897     0,781     -17,352     6,436       5     1     36,062*     5,795     0,004     12,275     59,850       2     38,125*     5,668     0,002     14,859     61,391       3     39,771*     4,750     0,000     20,271     59,271       4     39,708*     4,580     0,000     20,906     58,511       6     34,250*     4,791     0,001     14,584     53,916       6     1     1,813     3,719     1,000     -13,454     17,079       2     3,875     3,576     0,996     -10,807     18,557       3     5,521     2,818     0,740     -6,047     17,089       4     5,458     2,897     0,781     -6,436     17,352	4	1	-3,646	2,141	0,869	-12,433	5,141
5         -39,708*         4,580         0,000         -58,511         -20,906           6         -5,458         2,897         0,781         -17,352         6,436           5         1         36,062*         5,795         0,004         12,275         59,850           2         38,125*         5,668         0,002         14,859         61,391           3         39,771*         4,750         0,000         20,271         59,271           4         39,708*         4,580         0,000         20,906         58,511           6         34,250*         4,791         0,001         14,584         53,916           6         1,813         3,719         1,000         -13,454         17,079           2         3,875         3,576         0,996         -10,807         18,557           3         5,521         2,818         0,740         -6,047         17,089           4         5,458         2,897         0,781         -6,436         17,352		2	-1,583	1,623	0,999	-8,246	5,080
5     -39,708*     4,580     0,000     -58,511     -20,906       6     -5,458     2,897     0,781     -17,352     6,436       5     1     36,062*     5,795     0,004     12,275     59,850       2     38,125*     5,668     0,002     14,859     61,391       3     39,771*     4,750     0,000     20,271     59,271       4     39,708*     4,580     0,000     20,906     58,511       6     34,250*     4,791     0,001     14,584     53,916       6     1,813     3,719     1,000     -13,454     17,079       2     3,875     3,576     0,996     -10,807     18,557       3     5,521     2,818     0,740     -6,047     17,089       4     5,458     2,897     0,781     -6,436     17,352		3	0,063	0,355	1,000	-1,395	1,520
6     -5,458     2,897     0,781     -17,352     6,436       5     1     36,062*     5,795     0,004     12,275     59,850       2     38,125*     5,668     0,002     14,859     61,391       3     39,771*     4,750     0,000     20,271     59,271       4     39,708*     4,580     0,000     20,906     58,511       6     34,250*     4,791     0,001     14,584     53,916       6     1     1,813     3,719     1,000     -13,454     17,079       2     3,875     3,576     0,996     -10,807     18,557       3     5,521     2,818     0,740     -6,047     17,089       4     5,458     2,897     0,781     -6,436     17,352		5	-39,708*	4,580	0,000	-58,511	-20,906
5     1     36,062*     5,795     0,004     12,275     59,850       2     38,125*     5,668     0,002     14,859     61,391       3     39,771*     4,750     0,000     20,271     59,271       4     39,708*     4,580     0,000     20,906     58,511       6     34,250*     4,791     0,001     14,584     53,916       6     1     1,813     3,719     1,000     -13,454     17,079       2     3,875     3,576     0,996     -10,807     18,557       3     5,521     2,818     0,740     -6,047     17,089       4     5,458     2,897     0,781     -6,436     17,352		6		2,897	0,781	-17,352	6,436
2     38,125*     5,668     0,002     14,859     61,391       3     39,771*     4,750     0,000     20,271     59,271       4     39,708*     4,580     0,000     20,906     58,511       6     34,250*     4,791     0,001     14,584     53,916       6     1     1,813     3,719     1,000     -13,454     17,079       2     3,875     3,576     0,996     -10,807     18,557       3     5,521     2,818     0,740     -6,047     17,089       4     5,458     2,897     0,781     -6,436     17,352	5	1	36,062*	5,795	0,004	12,275	59,850
3     39,771*     4,750     0,000     20,271     59,271       4     39,708*     4,580     0,000     20,906     58,511       6     34,250*     4,791     0,001     14,584     53,916       6     1     1,813     3,719     1,000     -13,454     17,079       2     3,875     3,576     0,996     -10,807     18,557       3     5,521     2,818     0,740     -6,047     17,089       4     5,458     2,897     0,781     -6,436     17,352		2	38,125*	5,668		14,859	61,391
4     39,708*     4,580     0,000     20,906     58,511       6     34,250*     4,791     0,001     14,584     53,916       6     1     1,813     3,719     1,000     -13,454     17,079       2     3,875     3,576     0,996     -10,807     18,557       3     5,521     2,818     0,740     -6,047     17,089       4     5,458     2,897     0,781     -6,436     17,352		3					
6     34,250*     4,791     0,001     14,584     53,916       6     1     1,813     3,719     1,000     -13,454     17,079       2     3,875     3,576     0,996     -10,807     18,557       3     5,521     2,818     0,740     -6,047     17,089       4     5,458     2,897     0,781     -6,436     17,352		4	·				
6     1     1,813     3,719     1,000     -13,454     17,079       2     3,875     3,576     0,996     -10,807     18,557       3     5,521     2,818     0,740     -6,047     17,089       4     5,458     2,897     0,781     -6,436     17,352			·				
2     3,875     3,576     0,996     -10,807     18,557       3     5,521     2,818     0,740     -6,047     17,089       4     5,458     2,897     0,781     -6,436     17,352	6						· ·
3     5,521     2,818     0,740     -6,047     17,089       4     5,458     2,897     0,781     -6,436     17,352							
4 5,458 2,897 0,781 -6,436 17,352							· ·
5   -34.250*   4.791   0.001   -53.916   -14.582		5	-34,250*	4,791	0,001	-53,916	-14,584

#### Como se o evento estivesse ocorrendo novamente¥

(I) Tempo	(J) Tempo	Diferença	Erro	Sig. <sup>a</sup>		Confiança de 95%
		Média	Padrão		para as difer	
		(I-J)			Inferior	Superior
1	2	0,750	0,566	0,977	-1,575	3,075
	3	0,750	0,566	0,977	-1,575	3,075
	4	0,750	0,566	0,977	-1,575	3,075
	5	-43,375*	6,011	0,001	-68,052	-18,698
	6	-6,312	3,232	0,743	-19,579	6,954
2	1	-0,750	0,566	0,977	-3,075	1,575
	3	0,000	0,000	1,000	0,000	0,000
	4	0,000	0,000	1,000	0,000	0,000
	5	-44,125*	5,809	0,001	-67,973	-20,277
	6	-7,062	2,885	0,458	-18,905	4,780
3	1	-0,750	0,566	0,977	-3,075	1,575
	2	0,000	0,000	1,000	0,000	0,000
	4	0,000	0,000	1,000	0,000	0,000
	5	-44,125*	5,809	0,001	-67,973	-20,277
	6	-7,062	2,885	0,458	-18,905	4,780
4	1	-0,750	0,566	0,977	-3,075	1,575
	2	0,000	0,000	1,000	0,000	0,000
	3	0,000	0,000	1,000	0,000	0,000
	5	-44,125*	5,809	0,001	-67,973	-20,277
	6	-7,062	2,885	0,458	-18,905	4,780
5	1	43,375*	6,011	0,001	18,698	68,052
	2	44,125*	5,809	0,001	20,277	67,973
	3	44,125*	5,809	0,001	20,277	67,973
	4	44,125*	5,809	0,001	20,277	67,973
	6	37,062*	5,880	0,003	12,926	61,199
6	1	6,312	3,232	0,743	-6,954	19,579
	2	7,062	2,885	0,458	-4,780	18,905
	3	7,062	2,885	0,458	-4,780	18,905
	4	7,062	2,885	0,458	-4,780	18,905
	5	-37,062*	5,880	0,003	-61,199	-12,926

Fora do seu corpo§

(I) Tempo	(J) Tempo	Diferença Média	Erro Padrão	Sig. <sup>a</sup>	Intervalo de para as difer	Confiança de 95%
		(I-J)	Faulau		Inferior	Superior
1	2	0,000	0,242	1,000	-0,994	0,994
•	3	0,062	0,164	1,000	-0,610	0,735
	4	-0,062	0,247	1,000	-1,077	0,952
	5	-26,146	6,445	0,053	-52,603	0,311
	6	-4,312	2,340	0,803	-13,920	5,295
2	1	0,000	0,242	1,000	-0,994	0,994
_	3	0,062	0,164	1,000	-0,610	0,735
	4	-0,063	0,247	1,000	-1,077	0,952
	5	-26,146*	6,293	0,047	-51,980	-0,312
	6	-4,312	2,190	0,734	-13,301	4,676
3	1	-0,062	0,164	1,000	-0,735	0,610
	2	-0,062	0,164	1,000	-0,735	0,610
	4	-0,125	0,156	1,000	-0,766	0,516
	5	-26,208*	6,317	0,047	-52,138	-0,278
	6	-4,375	2,273	0,759	-13,707	4,957
4	1	0,062	0,247	1,000	-0,952	1,077
	2	0,063	0,247	1,000	-0,952	1,077
	3	0,125	0,156	1,000	-0,516	0,766
	5	-26,083*	6,278	0,047	-51,855	-0,312
	6	-4,250	2,281	0,792	-13,613	5,113
5	1	26,146	6,445	0,053	-0,311	52,603
	2	26,146*	6,293	0,047	0,312	51,980
	3	26,208*	6,317	0,047	0,278	52,138
	4	26,083*	6,278	0,047	0,312	51,855
	6	21,833*	5,256	0,047	0,259	43,408
6	1	4,312	2,340	0,803	-5,295	13,920
	2	4,312	2,190	0,734	-4,676	13,301
	3	4,375	2,273	0,759	-4,957	13,707
	4	4,250	2,281	0,792	-5,113	13,613
	5	-21,833*	5,256	0,047	-43,408	-0,259

Entorpecido ou anestesiado emocionalmente§

(I) Tempo	(J) Tempo	Diferença Média	Erro Padrão	Sig. <sup>a</sup>	Intervalo de para as difer	Confiança de 95%
		(I-J)	Padrao		Inferior	
1	2	_ ` '	0.205	1 000		Superior
ı	3	0,333	0,395 0,578	1,000	-1,287	1,953
		0,500		1,000	-1,871	2,871
	5	0,500	0,578	1,000	-1,871	2,871
		-26,083	7,072	0,088	-55,114	2,948
0	6	-3,833	2,295	0,883	-13,254	5,587
2	1	-0,333	0,395	1,000	-1,953	1,287
	3	0,167	0,208	1,000	-0,689	1,022
	4	0,167	0,208	1,000	-0,689	1,022
	5	-26,417	7,100	0,084	-55,562	2,729
	6	-4,167	2,121	0,736	-12,872	4,538
3	1	-0,500	0,578	1,000	-2,871	1,871
	2	-0,167	0,208	1,000	-1,022	0,689
	4	0,000	0,000	1,000	0,000	0,000
	5	-26,583	7,193	0,087	-56,110	2,944
	6	-4,333	2,108	0,684	-12,988	4,321
4	1	-0,500	0,578	1,000	-2,871	1,871
	2	-0,167	0,208	1,000	-1,022	0,689
	3	0,000	0,000	1,000	0,000	0,000
	5	-26,583	7,193	0,087	-56,110	2,944
	6	-4,333	2,108	0,684	-12,988	4,321
5	1	26,083	7,072	0,088	-2,948	55,114
	2	26,417	7,100	0,084	-2,729	55,562
	3	26,583	7,193	0,087	-2,944	56,110
	4	26,583	7,193	0,087	-2,944	56,110
	6	22,250	6,309	0,110	-3,649	48,149
6	1	3,833	2,295	0,883	-5,587	13,254
	2	4,167	2,121	0,736	-4,538	12,872
	3	4,333	2,108	0,684	-4,321	12,988
	4	4,333	2,108	0,684	-4,321	12,988
	5	-22,250	6,309	0,110	-48,149	3,649

Culpado‡

(I) Tempo	(J) Tempo	Diferença Média	Erro Padrão	Sig. <sup>a</sup>	Intervalo de para as difer	Confiança de 95%
		(I-J)	1 adiao		Inferior	Superior
1	2	1,292	1,279	0,998	-3,960	6,544
	3	1,583	1,143	0,967	-3,109	6,275
	4	1,583	1,143	0,967	-3,109	6,275
	5	-22,458	5,649	0,060	-45,648	0,731
	6	-2,125	1,485	0,958	-8,221	3,971
2	1	-1,292	1,279	0,998	-6,544	3,960
	3	0,292	0,365	1,000	-1,205	1,788
	4	0,292	0,365	1,000	-1,205	1,788
	5	-23,750	6,027	0,063	-48,492	0,992
	6	-3,417	2,468	0,967	-13,548	6,715
3	1	-1,583	1,143	0,967	-6,275	3,109
	2	-0,292	0,365	1,000	-1,788	1,205
	4	0,000	0,000	1,000	0,000	0,000
	5	-24,042	5,970	0,056	-48,549	0,466
	6	-3,708	2,433	0,934	-13,697	6,280
4	1	-1,583	1,143	0,967	-6,275	3,109
	2	-0,292	0,365	1,000	-1,788	1,205
	3	0,000	0,000	1,000	0,000	0,000
	5	-24,042	5,970	0,056	-48,549	0,466
	6	-3,708	2,433	0,934	-13,697	6,280
5	1	22,458	5,649	0,060	-0,731	45,648
	2	23,750	6,027	0,063	-0,992	48,492
	3	24,042	5,970	0,056	-0,466	48,549
	4	24,042	5,970	0,056	-0,466	48,549
	6	20,333*	4,943	0,049	0,040	40,627
6	1	2,125	1,485	0,958	-3,971	8,221
	2	3,417	2,468	0,967	-6,715	13,548
	3	3,708	2,433	0,934	-6,280	13,697
	4	3,708	2,433	0,934	-6,280	13,697
	5	-20,333*	4,943	0,049	-40,627	-0,040

Desamparado±

(I) Tempo	(J) Tempo	Diferença	Erro	Sig. <sup>a</sup>		Confiança de 95%
		Média	Padrão		para as difer	
		(I-J)			Inferior	Superior
1	2	1,250	1,138	0,996	-3,423	5,923
	3	1,979	1,166	0,872	-2,807	6,765
	4	2,188	1,358	0,906	-3,388	7,763
	5	-33,000*	7,156	0,026	-62,375	-3,625
	6	-5,583	2,737	0,693	-16,819	5,652
2	1	-1,250	1,138	0,996	-5,923	3,423
	3	0,729	0,786	0,999	-2,496	3,954
	4	0,937	0,741	0,984	-2,105	3,980
	5	-34,250*	7,549	0,028	-65,239	-3,261
	6	-6,833	3,513	0,747	-21,255	7,588
3	1	-1,979	1,166	0,872	-6,765	2,807
	2	-0,729	0,786	0,999	-3,954	2,496
	4	0,208	0,260	1,000	-0,861	1,277
	5	-34,979*	7,799	0,030	-66,995	-2,963
	6	-7,562	3,842	0,734	-23,334	8,209
4	1	-2,188	1,358	0,906	-7,763	3,388
	2	-0,937	0,741	0,984	-3,980	2,105
	3	-0,208	0,260	1,000	-1,277	0,861
	5	-35,188*	7,854	0,030	-67,429	-2,946
	6	-7,771	3,978	0,743	-24,099	8,557
5	1	33,000*	7,156	0,026	3,625	62,375
	2	34,250*	7,549	0,028	3,261	65,239
	3	34,979*	7,799	0,030	2,963	66,995
	4	35,188*	7,854	0,030	2,946	67,429
	6	27,417*	5,920	0,025	3,115	51,718
6	1	5,583	2,737	0,693	-5,652	16,819
	2	6,833	3,513	0,747	-7,588	21,255
	3	7,562	3,842	0,734	-8,209	23,334
	4	7,771	3,978	0,743	-8,557	24,099
	5	-27,417*	5,920	0,025	-51,718	-3,115

Raiva+

(I) Tempo	(J) Tempo	Diferença Média	Erro Padrão	Sig. <sup>a</sup>	Intervalo de para as dife	Confiança de 95%
		(I-J)	1 adiao		Inferior	Superior
1	2	0,250	0,523	1,000	-1,897	2,397
	3	-0,063	0,578	1,000	-2,437	2,312
	4	0,521	0,680	1,000	-2,271	3,313
	5	-29,833	7,887	0,078	-62,208	2,542
	6	-7,417	3,859	0,760	-23,259	8,426
2	1	-0,250	0,523	1,000	-2,397	1,897
	3	-0,313	0,247	0,984	-1,327	0,702
	4	0,271	0,379	1,000	-1,284	1,826
	5	-30,083	7,651	0,063	-61,490	1,323
	6	-7,667	3,743	0,688	-23,031	7,698
3	1	0,063	0,578	1,000	-2,312	2,437
	2	0,313	0,247	0,984	-0,702	1,327
	4	0,583	0,613	0,999	-1,932	3,099
	5	-29,771	7,554	0,062	-60,781	1,239
	6	-7,354	3,582	0,685	-22,059	7,351
4	1	-0,521	0,680	1,000	-3,313	2,271
	2	-0,271	0,379	1,000	-1,826	1,284
	3	-0,583	0,613	0,999	-3,099	1,932
	5	-30,354	7,733	0,064	-62,099	1,390
	6	-7,937	3,995	0,724	-24,337	8,462
5	1	29,833	7,887	0,078	-2,542	62,208
	2	30,083	7,651	0,063	-1,323	61,490
	3	29,771	7,554	0,062	-1,239	60,781
	4	30,354	7,733	0,064	-1,390	62,099
	6	22,417	5,696	0,063	-0,966	45,800
6	1	7,417	3,859	0,760	-8,426	23,259
	2	7,667	3,743	0,688	-7,698	23,031
	3	7,354	3,582	0,685	-7,351	22,059
	4	7,937	3,995	0,724	-8,462	24,337
	5	-22,417	5,696	0,063	-45,800	0,966

## Dificuldade de concentrar-se +

(I) Tempo	(J) Tempo	Diferença	Erro	Sig. <sup>a</sup>		Confiança de 95%
		Média	Padrão		para as difer	
		(I-J)			Inferior	Superior
1	2	0,646	1,320	1,000	-4,774	6,066
	3	0,792	1,676	1,000	-6,088	7,671
	4	1,625	1,653	0,999	-5,159	8,409
	5	-32,604*	4,730	0,002	-52,020	-13,188
	6	-2,604	3,287	1,000	-16,099	10,890
2	1	-0,646	1,320	1,000	-6,066	4,774
	3	0,146	0,748	1,000	-2,927	3,218
	4	0,979	0,868	0,994	-2,585	4,543
	5	-33,250*	4,849	0,002	-53,157	-13,343
	6	-3,250	3,115	0,997	-16,036	9,536
3	1	-0,792	1,676	1,000	-7,671	6,088
	2	-0,146	0,748	1,000	-3,218	2,927
	4	0,833	0,619	0,974	-1,709	3,376
	5	-33,396*	5,384	0,004	-55,496	-11,296
	6	-3,396	3,514	0,999	-17,822	11,031
4	1	-1,625	1,653	0,999	-8,409	5,159
	2	-0,979	0,868	0,994	-4,543	2,585
	3	-0,833	0,619	0,974	-3,376	1,709
	5	-34,229*	5,635	0,004	-57,361	-11,098
	6	-4,229	3,610	0,992	-19,049	10,590
5	1	32,604*	4,730	0,002	13,188	52,020
	2	33,250*	4,849	0,002	13,343	53,157
	3	33,396*	5,384	0,004	11,296	55,496
	4	34,229*	5,635	0,004	11,098	57,361
	6	30,000*	3,556	0,000	15,402	44,598
6	1	2,604	3,287	1,000	-10,890	16,099
	2	3,250	3,115	0,997	-9,536	16,036
	3	3,396	3,514	0,999	-11,031	17,822
	4	4,229	3,610	0,992	-10,590	19,049
	5	-30,000*	3,556	0,000	-44,598	-15,402

Alerta ou vigilante+

(I) Tempo	(J) Tempo	Diferença	Erro	Sig. <sup>a</sup>	Intervalo de	Confiança de 95%
		Média	Padrão		para as difer	renças
		(I-J)			Inferior	Superior
1	2	7,333	3,303	0,587	-6,226	20,893
	3	7,604	2,943	0,390	-4,479	19,687
	4	8,104	3,193	0,412	-5,003	21,211
	5	-19,083	6,876	0,306	-47,311	9,144
	6	2,875	3,188	0,999	-10,211	15,961
2	1	-7,333	3,303	0,587	-20,893	6,226
	3	0,271	1,255	1,000	-4,882	5,424
	4	0,771	1,284	1,000	-4,498	6,040
	5	-26,417	6,566	0,056	-53,372	0,539
	6	-4,458	2,564	0,854	-14,986	6,069
3	1	-7,604	2,943	0,390	-19,687	4,479
	2	-0,271	1,255	1,000	-5,424	4,882
	4	0,500	0,302	0,889	-0,739	1,739
	5	-26,688	7,055	0,078	-55,651	2,276
	6	-4,729	2,804	0,877	-16,242	6,783
4	1	-8,104	3,193	0,412	-21,211	5,003
	2	-0,771	1,284	1,000	-6,040	4,498
	3	-0,500	0,302	0,889	-1,739	0,739
	5	-27,188	7,176	0,077	-56,645	2,270
	6	-5,229	2,896	0,822	-17,117	6,658
5	1	19,083	6,876	0,306	-9,144	47,311
	2	26,417	6,566	0,056	-0,539	53,372
	3	26,688	7,055	0,078	-2,276	55,651
	4	27,188	7,176	0,077	-2,270	56,645
	6	21,958*	5,143	0,040	0,844	43,072
6	1	-2,875	3,188	0,999	-15,961	10,211
	2	4,458	2,564	0,854	-6,069	14,986
	3	4,729	2,804	0,877	-6,783	16,242
	4	5,229	2,896	0,822	-6,658	17,117
	5	-21,958*	5,143	0,040	-43,072	-0,844

## Assustado+

(I) Tempo	(J) Tempo	Diferença	Erro	Sig. <sup>a</sup>		Confiança de 95%
		Média	Padrão		para as dife	
		(I-J)			Inferior	Superior
1	2	-1,458	2,217	1,000	-10,561	7,644
	3	1,979	0,909	0,611	-1,751	5,709
	4	2,167	0,869	0,434	-1,399	5,733
	5	-32,708*	6,265	0,012	-58,427	-6,989
	6	-3,583	2,467	0,953	-13,711	6,544
2	1	1,458	2,217	1,000	-7,644	10,561
	3	3,437	2,466	0,965	-6,686	13,561
	4	3,625	2,422	0,942	-6,316	13,566
	5	-31,250*	6,922	0,029	-59,664	-2,836
	6	-2,125	3,116	1,000	-14,918	10,668
3	1	-1,979	0,909	0,611	-5,709	1,751
	2	-3,437	2,466	0,965	-13,561	6,686
	4	0,188	0,148	0,984	-0,421	0,796
	5	-34,688*	5,953	0,006	-59,127	-10,248
	6	-5,562	2,095	0,357	-14,164	3,039
4	1	-2,167	0,869	0,434	-5,733	1,399
	2	-3,625	2,422	0,942	-13,566	6,316
	3	-0,188	0,148	0,984	-0,796	0,421
	5	-34,875*	5,991	0,006	-59,468	-10,282
	6	-5,750	2,208	0,381	-14,815	3,315
5	1	32,708*	6,265	0,012	6,989	58,427
	2	31,250*	6,922	0,029	2,836	59,664
	3	34,688*	5,953	0,006	10,248	59,127
	4	34,875*	5,991	0,006	10,282	59,468
	6	29,125*	5,700	0,014	5,728	52,522
6	1	3,583	2,467	0,953	-6,544	13,711
	2	2,125	3,116	1,000	-10,668	14,918
	3	5,562	2,095	0,357	-3,039	14,164
	4	5,750	2,208	0,381	-3,315	14,815
	5	-29,125*	5,700	0,014	-52,522	-5,728

#### Triste‡

(I) Tempo	(J) Tempo	Diferença Média	Erro Padrão	Sig. <sup>a</sup>	Intervalo de para as difer	Confiança de 95%
		(I-J)	Faulau		Inferior	Superior
1	2	-1,792	1,967	0,999	-9,866	6,282
•	3	0,396	0,955	1,000	-3,524	4,316
	4	1,250	0,660	0,776	-1,461	3,961
	5	-38,625*	5,934	0,003	-62,984	-14,266
	6	-7,750	4,357	0,835	-25,634	10,134
2	1	1,792	1,967	0,999	-6,282	9,866
	3	2,187	2,675	1,000	-8,795	13,170
	4	3,042	2,366	0,982	-6,673	12,756
	5	-36,833*	6,306	0,006	-62,719	-10,947
	6	-5,958	4,586	0,980	-24,784	12,868
3	1	-0,396	0,955	1,000	-4,316	3,524
	2	-2,187	2,675	1,000	-13,170	8,795
	4	0,854	0,588	0,953	-1,558	3,266
	5	-39,021*	5,513	0,002	-61,651	-16,390
	6	-8,146	4,288	0,773	-25,747	9,455
4	1	-1,250	0,660	0,776	-3,961	1,461
	2	-3,042	2,366	0,982	-12,756	6,673
	3	-0,854	0,588	0,953	-3,266	1,558
	5	-39,875*	5,689	0,002	-63,229	-16,521
	6	-9,000	4,066	0,590	-25,691	7,691
5	1	38,625*	5,934	0,003	14,266	62,984
	2	36,833*	6,306	0,006	10,947	62,719
	3	39,021*	5,513	0,002	16,390	61,651
	4	39,875*	5,689	0,002	16,521	63,229
	6	30,875*	4,841	0,003	11,002	50,748
6	1	7,750	4,357	0,835	-10,134	25,634
	2	5,958	4,586	0,980	-12,868	24,784
	3	8,146	4,288	0,773	-9,455	25,747
	4	9,000	4,066	0,590	-7,691	25,691
	5	-30,875*	4,841	0,003	-50,748	-11,002

Com "batedeira" no coração +

(I) Tempo	(J) Tempo	Diferença	Erro	Sig. <sup>a</sup>		Confiança de 95%
		Média	Padrão		para as difer	
		(I-J)	0.000	4.000	Inferior	Superior
1	2	0,146	0,280	1,000	-1,004	1,295
	3	0,125	0,099	0,984	-0,281	0,531
	4	-0,250	0,342	1,000	-1,655	1,155
	5	-31,062*	4,750	0,003	-50,561	-11,564
	6	-4,458	2,873	0,926	-16,254	7,337
2	1	-0,146	0,280	1,000	-1,295	1,004
	3	-0,021	0,302	1,000	-1,262	1,220
	4	-0,396	0,553	1,000	-2,668	1,876
	5	-31,208*	4,688	0,002	-50,454	-11,962
	6	-4,604	2,876	0,910	-16,408	7,200
3	1	-0,125	0,099	0,984	-0,531	0,281
	2	0,021	0,302	1,000	-1,220	1,262
	4	-0,375	0,296	0,984	-1,592	0,842
	5	-31,188*	4,734	0,003	-50,621	-11,754
	6	-4,583	2,853	0,908	-16,297	7,130
4	1	0,250	0,342	1,000	-1,155	1,655
	2	0,396	0,553	1,000	-1,876	2,668
	3	0,375	0,296	0,984	-0,842	1,592
	5	-30,812*	4,820	0,003	-50,599	-11,026
	6	-4,208	2,916	0,955	-16,179	7,763
5	1	31,062*	4,750	0,003	11,564	50,561
	2	31,208*	4,688	0,002	11,962	50,454
	3	31,188*	4,734	0,003	11,754	50,621
	4	30,812*	4,820	0,003	11,026	50,599
	6	26,604*	3,159	0,000	13,635	39,573
6	1	4,458	2,873	0,926	-7,337	16,254
-	2	4,604	2,876	0,910	-7,200	16,408
	3	4,583	2,853	0,908	-7,130	16,297
	4	4,208	2,916	0,955	-7,763	16,179
	5	-26,604*	3,159	0,000	-39,573	-13,635

Item convergente

(I) Tempo	(J) Tempo	Diferença	Erro	Sig. <sup>a</sup>		Confiança de 95%
		Média	Padrão		para as difer	renças
		(I-J)			Inferior	Superior
1	2	-0,042	0,324	1,000	-1,373	1,290
	3	0,062	0,284	1,000	-1,103	1,228
	4	0,125	0,338	1,000	-1,261	1,511
	5	-37,375*	4,604	0,001	-56,275	-18,475
	6	-7,146	3,514	0,697	-21,572	7,281
2	1	0,042	0,324	1,000	-1,290	1,373
	3	0,104	0,214	1,000	-0,775	0,983
	4	0,167	0,384	1,000	-1,410	1,744
	5	-37,333*	4,549	0,001	-56,006	-18,661
	6	-7,104	3,419	0,671	-21,142	6,933
3	1	-0,062	0,284	1,000	-1,228	1,103
	2	-0,104	0,214	1,000	-0,983	0,775
	4	0,062	0,364	1,000	-1,433	1,558
	5	-37,438*	4,542	0,001	-56,081	-18,794
	6	-7,208	3,376	0,636	-21,065	6,649
4	1	-0,125	0,338	1,000	-1,511	1,261
	2	-0,167	0,384	1,000	-1,744	1,410
	3	-0,062	0,364	1,000	-1,558	1,433
	5	-37,500*	4,591	0,001	-56,346	-18,654
	6	-7,271	3,561	0,692	-21,890	7,348
5	1	37,375*	4,604	0,001	18,475	56,275
	2	37,333*	4,549	0,001	18,661	56,006
	3	37,438*	4,542	0,001	18,794	56,081
	4	37,500*	4,591	0,001	18,654	56,346
	6	30,229*	5,690	0,011	6,872	53,587
6	1	7,146	3,514	0,697	-7,281	21,572
	2	7,104	3,419	0,671	-6,933	21,142
	3	7,208	3,376	0,636	-6,649	21,065
	H				· ·	-
	4	7,271	3,561	0,692	-7,348	21,890

¥Grupamento B (Re-experimentação)

(I) Tempo	(J) Tempo	Diferença	Erro	Sig. <sup>a</sup>		Confiança de 95%
		Média	Padrão		para as difer	
		(I-J)			Inferior	Superior
1	2	1,406	0,635	0,589	-1,199	4,011
	3	2,229	1,171	0,77	-2,577	7,035
	4	2,198	1,212	0,818	-2,776	7,172
	5	-39,719*	5,564	0,001	-62,559	-16,878
	6	-4,062	3,319	0,988	-17,688	9,563
2	1	-1,406	0,635	0,589	-4,011	1,199
	3	0,823	0,76	0,996	-2,298	3,944
	4	0,792	0,812	0,999	-2,54	4,123
	5	-41,125*	5,397	0,001	-63,281	-18,969
	6	-5,469	3,149	0,855	-18,396	7,459
3	1	-2,229	1,171	0,77	-7,035	2,577
	2	-0,823	0,76	0,996	-3,944	2,298
	4	-0,031	0,178	1,000	-0,76	0,698
	5	-41,948*	4,815	0,000	-61,714	-22,181
	6	-6,292	2,839	0,589	-17,946	5,363
4	1	-2,198	1,212	0,818	-7,172	2,776
	2	-0,792	0,812	0,999	-4,123	2,54
	3	0,031	0,178	1,000	-0,698	0,76
	5	-41,917*	4,726	0,000	-61,317	-22,516
	6	-6,26	2,865	0,607	-18,02	5,499
5	1	39,719*	5,564	0,001	16,878	62,559
	2	41,125*	5,397	0,001	18,969	63,281
	3	41,948*	4,815	0,000	22,181	61,714
	4	41,917*	4,726	0,000	22,516	61,317
	6	35,656*	4,871	0,001	15,659	55,653
6	1	4,062	3,319	0,988	-9,563	17,688
	2	5,469	3,149	0,855	-7,459	18,396
	3	6,292	2,839	0,589	-5,363	17,946
	4	6,26	2,865	0,607	-5,499	18,02
	5	-35,656*	4,871	0,001	-55,653	-15,659

§Grupamento C (Esquiva/entorpecimento)

(I) Tempo	(J) Tempo	Diferença Média	Erro Padrão	Sig. <sup>a</sup>	Intervalo de para as dife	Confiança de 95%
		(I-J)	Paulau		Inferior	Superior
1	2	0,167	0.270	1,000		1,277
ı	3	· ·	0,270 0,316		-0,943	
		0,281		1,000	-1,016	1,579
	4	0,219	0,347	1,000	-1,207	1,645
	5	-26,115*	6,291	0,047	-51,940	-0,289
	6	-4,073	2,311	0,843	-13,559	5,413
2	1	-0,167	0,270	1,000	-1,277	0,943
	3	0,115	0,120	0,999	-0,376	0,606
	4	0,052	0,162	1,000	-0,611	0,715
	5	-26,281*	6,193	0,042	-51,705	-0,857
	6	-4,240	2,155	0,735	-13,086	4,606
3	1	-0,281	0,316	1,000	-1,579	1,016
	2	-0,115	0,120	0,999	-0,606	0,376
	4	-0,062	0,078	1,000	-0,383	0,258
	5	-26,396*	6,261	0,043	-52,097	-0,695
	6	-4,354	2,186	0,721	-13,329	4,620
4	1	-0,219	0,347	1,000	-1,645	1,207
	2	-0,052	0,162	1,000	-0,715	0,611
	3	0,062	0,078	1,000	-0,258	0,383
	5	-26,333*	6,266	0,044	-52,054	-0,613
	6	-4,292	2,190	0,739	-13,280	4,697
5	1	26,115*	6,291	0,047	0,289	51,940
	2	26,281*	6,193	0,042	0,857	51,705
	3	26,396*	6,261	0,043	0,695	52,097
	4	26,333*	6,266	0,044	0,613	52,054
	6	22,042*	5,213	0,042	0,642	43,442
6	1	4,073	2,311	0,843	-5,413	13,559
	2	4,240	2,155	0,735	-4,606	13,086
	3	4,354	2,186	0,721	-4,620	13,329
	4	4,292	2,190	0,739	-4,697	13,280
	5	-22,042*	5,213	0,042	-43,442	-0,642

+Grupamento D (Hiperexcitabilidade)

(J) Tempo  2 3 4 5 6 1 3 4 5 5	Diferença Média (I-J) 2,146 2,238 2,583 -29,071* -2,975 -2,146 0,092	0,824 0,969 1,031 5,476 2,770 0,824	0,381 0,534 0,428 0,011 0,997	Intervalo de Cor para as diferenç Inferior -1,239 -1,739 -1,647 -51,548	•
3 4 5 6 1 3 4 5	(I-J) 2,146 2,238 2,583 -29,071* -2,975 -2,146	0,824 0,969 1,031 5,476 2,770	0,534 0,428 0,011	Inferior -1,239 -1,739 -1,647 -51,548	Superior 5,530 6,214 6,814
3 4 5 6 1 3 4 5	2,146 2,238 2,583 -29,071* -2,975 -2,146	0,969 1,031 5,476 2,770	0,534 0,428 0,011	-1,239 -1,739 -1,647 -51,548	5,530 6,214 6,814
3 4 5 6 1 3 4 5	2,238 2,583 -29,071* -2,975 -2,146	0,969 1,031 5,476 2,770	0,534 0,428 0,011	-1,739 -1,647 -51,548	6,214 6,814
4 5 6 1 3 4 5	2,583 -29,071* -2,975 -2,146	1,031 5,476 2,770	0,428 0,011	-1,647 -51,548	6,814
5 6 1 3 4 5	-29,071* -2,975 -2,146	5,476 2,770	0,011	-51,548	·
6 1 3 4 5	-2,975 -2,146	2,770			l -6 593
1 3 4 5	-2,146		N 997		<u>'</u>
3 4 5		0.824		-14,345	8,395
4 5	0.092		0,381	-5,530	1,239
5		0,316	1,000	-1,205	1,389
	0,437	0,534	1,000	-1,753	2,628
_	-31,217*	5,381	0,006	-53,304	-9,129
6	-5,121	2,670	0,763	-16,081	5,840
1	-2,238	0,969	0,534	-6,214	1,739
2	-0,092	0,316	1,000	-1,389	1,205
4	0,346	0,317	0,996	-0,955	1,647
5	-31,308*	5,620	0,008	-54,381	-8,236
6	-5,212	2,838	0,806	-16,863	6,438
1	-2,583	1,031	0,428	-6,814	1,647
2	-0,437	0,534	1,000	-2,628	1,753
3	-0,346	0,317	0,996	-1,647	0,955
5	-31,654*	5,755	0,009	-55,278	-8,031
6	-5,558	3,006	0,800	-17,898	6,782
1					51,548
2					53,304
3					54,381
4					55,278
6		,	,		42,435
1					14,345
2		<u> </u>			16,081
3		<u> </u>			16,863
4	•				17,898
					-9,757
2456123 561123 461123	2	-0,092 -0,346 -31,308* -5,212 -2,583 -0,437 -0,346 -31,654* -5,558 29,071* 31,217* 31,308* 31,654* -26,096* 2,975 5,121 5,558	2       -0,092       0,316         0,346       0,317         3       -31,308*       5,620         5       -5,212       2,838         -2,583       1,031         2       -0,437       0,534         3       -0,346       0,317         3       -31,654*       5,755         3       -5,558       3,006         29,071*       5,476         3       31,217*       5,381         3       31,308*       5,620         31,654*       5,755         326,096*       3,980         2,975       2,770         5,121       2,670         5,212       2,838         5,558       3,006	2       -0,092       0,316       1,000         3       0,346       0,317       0,996         4       -31,308*       5,620       0,008         5       -5,212       2,838       0,806         -2,583       1,031       0,428         2       -0,437       0,534       1,000         3       -0,346       0,317       0,996         4       -31,654*       5,755       0,009         5       -5,558       3,006       0,800         29,071*       5,476       0,011         2       31,217*       5,381       0,006         3       31,308*       5,620       0,008         3       31,654*       5,755       0,009         3       26,096*       3,980       0,003         2,975       2,770       0,997         2       5,121       2,670       0,763         3       5,558       3,006       0,800	2       -0,092       0,316       1,000       -1,389         0,346       0,317       0,996       -0,955         3       -31,308*       5,620       0,008       -54,381         4       -5,212       2,838       0,806       -16,863         -2,583       1,031       0,428       -6,814         2       -0,437       0,534       1,000       -2,628         3       -0,346       0,317       0,996       -1,647         4       -31,654*       5,755       0,009       -55,278         5       -5,558       3,006       0,800       -17,898         29,071*       5,476       0,011       6,593         2       31,217*       5,381       0,006       9,129         3       31,308*       5,620       0,008       8,236         3       31,654*       5,755       0,009       8,031         3       26,096*       3,980       0,003       9,757         2,975       2,770       0,997       -8,395         5,212       2,838       0,806       -6,438

‡Sintomas assessórios (CAPS)

(I) Tempo	(J) Tempo	Diferença	Erro	Sig. <sup>a</sup>		Confiança de 95%
		Média	Padrão		para as dife	
		(I-J)			Inferior	Superior
1	2	0,250	0,833	1,000	-3,168	3,668
	3	1,319	0,735	0,827	-1,697	4,336
	4	1,674	0,695	0,480	-1,180	4,527
	5	-31,361*	5,661	0,008	-54,601	-8,122
	6	-5,153	2,658	0,751	-16,065	5,759
2	1	-0,250	0,833	1,000	-3,668	3,168
	3	1,069	0,877	0,989	-2,532	4,671
	4	1,424	0,766	0,795	-1,722	4,569
	5	-31,611*	5,849	0,010	-55,621	-7,602
	6	-5,403	3,198	0,875	-18,533	7,727
3	1	-1,319	0,735	0,827	-4,336	1,697
	2	-1,069	0,877	0,989	-4,671	2,532
	4	0,354	0,190	0,794	-0,428	1,136
	5	-32,681*	5,846	0,008	-56,681	-8,680
	6	-6,472	3,231	0,714	-19,737	6,792
4	1	-1,674	0,695	0,480	-4,527	1,180
	2	-1,424	0,766	0,795	-4,569	1,722
	3	-0,354	0,190	0,794	-1,136	0,428
	5	-33,035*	5,862	0,007	-57,100	-8,969
	6	-6,826	3,222	0,646	-20,053	6,400
5	1	31,361*	5,661	0,008	8,122	54,601
	2	31,611*	5,849	0,010	7,602	55,621
	3	32,681*	5,846	0,008	8,680	56,681
	4	33,035*	5,862	0,007	8,969	57,100
	6	26,208*	4,554	0,006	7,515	44,901
6	1	5,153	2,658	0,751	-5,759	16,065
	2	5,403	3,198	0,875	-7,727	18,533
	3	6,472	3,231	0,714	-6,792	19,737
	4	6,826	3,222	0,646	-6,400	20,053
	5	-26,208*	4,554	0,006	-44,901	-7,515

# SSAI

(I) Tempo	(J) Tempo	Diferença	Erro	Sig. <sup>a</sup>		Confiança de 95%
		Média	Padrão		para as dife	3
		(I-J)			Inferior	Superior
1	2	-0,146	1,234	1,000	-5,210	4,919
	3	2,542	1,488	0,867	-3,567	8,651
	4	0,812	0,736	0,995	-2,207	3,832
	5	-22,500	2,638	0,000	-33,330	-11,670
	6	-3,500	2,414	0,954	-13,409	6,409
2	1	0,146	1,234	1,000	-4,919	5,210
	3	2,688	1,080	0,437	-1,746	7,121
	4	0,958	1,015	0,999	-3,207	5,124
	5	-22,354 <sup>*</sup>	2,022	0,000	-30,653	-14,055
	6	-3,354	1,911	0,846	-11,198	4,490
3	1	-2,542	1,488	0,867	-8,651	3,567
	2	-2,688	1,080	0,437	-7,121	1,746
	4	-1,729	1,459	0,991	-7,717	4,259
	5	-25,042 <sup>*</sup>	2,162	0,000	-33,918	-16,165
	6	-6,042	2,753	0,602	-17,343	5,260
4	1	-0,812	0,736	0,995	-3,832	2,207
	2	-0,958	1,015	0,999	-5,124	3,207
	3	1,729	1,459	0,991	-4,259	7,717
	5	-23,313	2,333	0,000	-32,890	-13,735
	6	-4,312	2,245	0,761	-13,528	4,903
5	1	22,500	2,638	0,000	11,670	33,330
	2	22,354	2,022	0,000	14,055	30,653
	3	25,042	2,162	0,000	16,165	33,918
	4	23,313	2,333	0,000	13,735	32,890
	6	19,000	2,395	0,001	9,169	28,831
6	1	3,500	2,414	0,954	-6,409	13,409
	2	3,354	1,911	0,846	-4,490	11,198
	3	6,042	2,753	0,602	-5,260	17,343
	4	4,312	2,245	0,761	-4,903	13,528
	5	-19,000 <sup>*</sup>	2,395	0,001	-28,831	-9,169

#### DTSs

(I) Tempo	(J) Tempo	Diferença	Erro	Sig. <sup>a</sup>		Confiança de 95%
		Média	Padrão		para as difer	
		(I-J)			Inferior	Superior
1	2	-1,104	0,528	0,662	-3,271	1,063
	3	-0,146	0,455	1,000	-2,013	1,722
	4	-0,937	0,652	0,957	-3,616	1,741
	5	-22,646*	2,699	0,000	-33,725	-11,567
	6	-4,500	1,497	0,225	-10,643	1,643
2	1	1,104	0,528	0,662	-1,063	3,271
	3	0,958	0,536	0,831	-1,243	3,160
	4	0,167	0,865	1,000	-3,384	3,717
	5	-21,542*	2,876	0,001	-33,346	-9,737
	6	-3,396	1,270	0,349	-8,610	1,818
3	1	0,146	0,455	1,000	-1,722	2,013
	2	-0,958	0,536	0,831	-3,160	1,243
	4	-0,792	0,532	0,944	-2,974	1,391
	5	-22,500*	2,825	0,001	-34,098	-10,902
	6	-4,354	1,524	0,275	-10,611	1,902
4	1	0,937	0,652	0,957	-1,741	3,616
	2	-0,167	0,865	1,000	-3,717	3,384
	3	0,792	0,532	0,944	-1,391	2,974
	5	-21,708*	2,906	0,001	-33,639	-9,778
	6	-3,562	1,977	0,824	-11,678	4,553
5	1	22,646*	2,699	0,000	11,567	33,725
	2	21,542*	2,876	0,001	9,737	33,346
	3	22,500*	2,825	0,001	10,902	34,098
	4	21,708*	2,906	0,001	9,778	33,639
	6	18,146*	2,887	0,004	6,296	29,995
6	1	4,500	1,497	0,225	-1,643	10,643
	2	3,396	1,270	0,349	-1,818	8,610
	3	4,354	1,524	0,275	-1,902	10,611
	4	3,562	1,977	0,824	-4,553	11,678
	5	-18,146*	2,887	0,004	-29,995	-6,296

#### POMSs total

(I) Tempo	(J) Tempo	Diferença Média	Erro Padrão	Sig. <sup>a</sup>	Intervalo de (	Confiança de 95% enças
		(I-J)			Inferior	Superior
1	2	3,938	2,038	0,430	-3,124	10,999
	3	-68,042*	9,778	0,001	-101,915	-34,168
	4	-6,729	6,814	0,926	-30,336	16,878
	5	-3,938	2,038	0,430	-10,999	3,124
2	1	-71,979*	9,839	0,000	-106,065	-37,893
	3	-10,667	6,533	0,599	-33,300	11,967
	4	68,042*	9,778	0,001	34,168	101,915
	5	71,979*	9,839	0,000	37,893	106,065
3	1	61,312*	11,534	0,004	21,355	101,270
	2	6,729	6,814	0,926	-16,878	30,336
	4	10,667	6,533	0,599	-11,967	33,300
	5	-61,312*	11,534	0,004	-101,270	-21,355
4	1	3,938	2,038	0,430	-3,124	10,999
	2	-68,042*	9,778	0,001	-101,915	-34,168
	3	-6,729	6,814	0,926	-30,336	16,878
	5	-3,938	2,038	0,430	-10,999	3,124
5	1	-71,979*	9,839	0,000	-106,065	-37,893
	2	-10,667	6,533	0,599	-33,300	11,967
	3	68,042*	9,778	0,001	34,168	101,915
	4	71,979*	9,839	0,000	37,893	106,065

#### POMSs tensão

(I) Tempo	(J) Tempo	Diferença Média	Erro Padrão	Sig. <sup>a</sup>	Intervalo de para as dife	Confiança de 95%
		(I-J)	1 adrao		Inferior	Superior
1	2	0,813	0,646	0,813	-1,426	3,051
	3	-12,417*	1,951	0,001	-19,176	-5,658
	4	-0,854	0,951	0,951	-4,150	2,442
	5	-0,813	0,646	0,813	-3,051	1,426
2	1	-13,229*	1,841	0,001	-19,608	-6,850
	3	-1,667	1,061	0,636	-5,342	2,009
	4	12,417*	1,951	0,001	5,658	19,176
	5	13,229*	1,841	0,001	6,850	19,608
3	1	11,562*	2,178	0,004	4,018	19,107
	2	0,854	0,951	0,951	-2,442	4,150
	4	1,667	1,061	0,636	-2,009	5,342
	5	-11,562*	2,178	0,004	-19,107	-4,018
4	1	0,813	0,646	0,813	-1,426	3,051
	2	-12,417*	1,951	0,001	-19,176	-5,658
	3	-0,854	0,951	0,951	-4,150	2,442
	5	-0,813	0,646	0,813	-3,051	1,426
5	1	-13,229*	1,841	0,001	-19,608	-6,850
	2	-1,667	1,061	0,636	-5,342	2,009
	3	12,417*	1,951	0,001	5,658	19,176
	4	13,229*	1,841	0,001	6,850	19,608

POMSs depressão

(I) Tempo	(J) Tempo	Diferença	Erro	Sig. <sup>a</sup>	Intervalo de	Confiança de 95%
		Média	Padrão		para as dife	renças
		(I-J)			Inferior	Superior
1	2	1,729	0,523	0,063	-0,083	3,542
	3	-19,333*	3,276	0,002	-30,684	-7,982
	4	-1,896	2,479	0,977	-10,483	6,692
	5	-1,729	0,523	0,063	-3,542	0,083
2	1	-21,062*	3,272	0,001	-32,397	-9,728
	3	-3,625	2,313	0,638	-11,638	4,388
	4	19,333*	3,276	0,002	7,982	30,684
	5	21,062*	3,272	0,001	9,728	32,397
3	1	17,438*	3,010	0,002	7,011	27,864
	2	1,896	2,479	0,977	-6,692	10,483
	4	3,625	2,313	0,638	-4,388	11,638
	5	-17,438*	3,010	0,002	-27,864	-7,011
4	1	1,729	0,523	0,063	-0,083	3,542
	2	-19,333*	3,276	0,002	-30,684	-7,982
	3	-1,896	2,479	0,977	-10,483	6,692
	5	-1,729	0,523	0,063	-3,542	0,083
5	1	-21,062*	3,272	0,001	-32,397	-9,728
	2	-3,625	2,313	0,638	-11,638	4,388
	3	19,333*	3,276	0,002	7,982	30,684
	4	21,062*	3,272	0,001	9,728	32,397

#### POMSs raiva

(I) Tempo	(J) Tempo	Diferença Média	Erro Padrão	Sig. <sup>a</sup>	Intervalo de para as dife	Confiança de 95%
		(I-J)	1 adrao		Inferior	Superior
1	2	2,208	0,827	0,159	-0,658	5,075
	3	-11,938*	3,323	0,042	-23,451	-0,424
	4	0,208	1,272	1,000	-4,197	4,614
	5	-2,208	0,827	0,159	-5,075	0,658
2	1	-14,146*	3,104	0,011	-24,900	-3,392
	3	-2,000	1,153	0,539	-5,995	1,995
	4	11,938*	3,323	0,042	0,424	23,451
	5	14,146*	3,104	0,011	3,392	24,900
3	1	12,146*	2,919	0,019	2,033	22,259
	2	-0,208	1,272	1,000	-4,614	4,197
	4	2,000	1,153	0,539	-1,995	5,995
	5	-12,146*	2,919	0,019	-22,259	-2,033
4	1	2,208	0,827	0,159	-0,658	5,075
	2	-11,938*	3,323	0,042	-23,451	-0,424
	3	0,208	1,272	1,000	-4,197	4,614
	5	-2,208	0,827	0,159	-5,075	0,658
5	1	-14,146*	3,104	0,011	-24,900	-3,392
	2	-2,000	1,153	0,539	-5,995	1,995
	3	11,938*	3,323	0,042	0,424	23,451
	4	14,146*	3,104	0,011	3,392	24,900

POMSs vigor

(I) Tempo	(J) Tempo	Diferença	Erro	Sig. <sup>a</sup>	Intervalo de	Confiança de 95%
		Média	Padrão		para as dife	renças
		(I-J)			Inferior	Superior
1	2	1,958	0,863	0,279	-1,032	4,948
	3	8,521*	1,660	0,005	2,771	14,270
	4	2,313	1,056	0,310	-1,347	5,972
	5	-1,958	0,863	0,279	-4,948	1,032
2	1	6,562	2,133	0,088	-0,829	13,954
	3	0,354	1,244	1,000	-3,956	4,665
	4	-8,521*	1,660	0,005	-14,270	-2,771
	5	-6,562	2,133	0,088	-13,954	0,829
3	1	-6,208	2,235	0,136	-13,951	1,534
	2	-2,313	1,056	0,310	-5,972	1,347
	4	-0,354	1,244	1,000	-4,665	3,956
	5	6,208	2,235	0,136	-1,534	13,951
4	1	1,958	0,863	0,279	-1,032	4,948
	2	8,521*	1,660	0,005	2,771	14,270
	3	2,313	1,056	0,310	-1,347	5,972
	5	-1,958	0,863	0,279	-4,948	1,032
5	1	6,562	2,133	0,088	-0,829	13,954
	2	0,354	1,244	1,000	-3,956	4,665
	3	-8,521*	1,660	0,005	-14,270	-2,771
	4	-6,562	2,133	0,088	-13,954	0,829

POMSs fadiga

(I) Tempo	(J) Tempo	Diferença Média	Erro Padrão	Sig. <sup>a</sup>	Intervalo de para as dife	Confiança de 95%
		(I-J)	ladiao		Inferior	Superior
1	2	0,333	0,411	0,969	-1,09	1,756
	3	-7,646*	1,468	0,005	-12,732	-2,56
	4	-1,292	1,173	0,885	-5,354	2,77
	5	-0,333	0,411	0,969	-1,756	1,09
2	1	-7,979*	1,505	0,004	-13,192	-2,766
	3	-1,625	1,231	0,78	-5,89	2,64
	4	7,646*	1,468	0,005	2,56	12,732
	5	7,979*	1,505	0,004	2,766	13,192
3	1	6,354*	1,475	0,015	1,245	11,463
	2	1,292	1,173	0,885	-2,77	5,354
	4	1,625	1,231	0,78	-2,64	5,89
	5	-6,354*	1,475	0,015	-11,463	-1,245
4	1	0,333	0,411	0,969	-1,09	1,756
	2	-7,646*	1,468	0,005	-12,732	-2,56
	3	-1,292	1,173	0,885	-5,354	2,77
	5	-0,333	0,411	0,969	-1,756	1,09
5	1	-7,979*	1,505	0,004	-13,192	-2,766
	2	-1,625	1,231	0,78	-5,89	2,64
	3	7,646*	1,468	0,005	2,56	12,732
	4	7,979*	1,505	0,004	2,766	13,192

#### POMSs confusão

(I) Tempo	(J) Tempo	Diferença	Erro	Sig. <sup>a</sup>	Intervalo de	Confiança de 95%
		Média	Padrão		para as dife	renças
		(I-J)			Inferior	Superior
1	2	0,813	0,459	0,519	-0,778	2,403
	3	-8,188*	1,623	0,006	-13,809	-2,566
	4	-0,583	0,967	0,993	-3,934	2,767
	5	-0,813	0,459	0,519	-2,403	0,778
2	1	-9,000*	1,414	0,001	-13,898	-4,102
_	3	-1,396	0,815	0,552	-4,220	1,428
	4	8,188*	1,623	0,006	2,566	13,809
	5	9,000*	1,414	0,001	4,102	13,898
3	1	7,604*	1,783	0,016	1,429	13,780
	2	0,583	0,967	0,993	-2,767	3,934
	4	1,396	0,815	0,552	-1,428	4,220
	5	-7,604*	1,783	0,016	-13,780	-1,429
4	1	0,813	0,459	0,519	-0,778	2,403
	2	-8,188*	1,623	0,006	-13,809	-2,566
	3	-0,583	0,967	0,993	-3,934	2,767
	5	-0,813	0,459	0,519	-2,403	0,778
5	1	-9,000*	1,414	0,001	-13,898	-4,102
	2	-1,396	0,815	0,552	-4,220	1,428
	3	8,188*	1,623	0,006	2,566	13,809
	4	9,000*	1,414	0,001	4,102	13,898

# Frequência cardíaca

(I) Tempo	(J) Tempo	Diferença Média	Erro Padrão	Sig. <sup>a</sup>	Intervalo de Cor para as diferenç	
		(I-J)	Faurau		Inferior	Superior
1	2	-2,750	1,184	0,527	-7,610	2,110
	3	-0,792	1,462	1,000	-6,794	5,211
	4	-1,458	1,932	1,000	-9,388	6,472
	5	-17,271	3,615	0,021	-32,109	-2,433
	6	-6,104	1,841	0,148	-13,663	1,455
2	1	2,750	1,184	0,527	-2,110	7,610
	3	1,958	1,644	0,991	-4,791	8,707
	4	1,292	1,688	1,000	-5,636	8,219
	5	-14,521	3,337	0,036	-28,218	-0,824
	6	-3,354	2,516	0,976	-13,681	6,973
3	1	0,792	1,462	1,000	-5,211	6,794
	2	-1,958	1,644	0,991	-8,707	4,791
	4	-0,667	0,988	1,000	-4,722	3,389
	5	-16,479	3,189	0,013	-29,570	-3,388
	6	-5,312	1,504	0,110	-11,486	0,861
4	1	1,458	1,932	1,000	-6,472	9,388
	2	-1,292	1,688	1,000	-8,219	5,636
	3	0,667	0,988	1,000	-3,389	4,722
	5	-15,812	3,016	0,012	-28,193	-3,432
	6	-4,646	2,162	0,628	-13,520	4,228
5	1	17,271	3,615	0,021	2,433	32,109
	2	14,521	3,337	0,036	0,824	28,218
	3	16,479	3,189	0,013	3,388	29,570
	4	15,812	3,016	0,012	3,432	28,193
	6	11,167	3,973	0,293	-5,143	27,477
6	1	6,104	1,841	0,148	-1,455	13,663
	2	3,354	2,516	0,976	-6,973	13,681
	3	5,312	1,504	0,110	-0,861	11,486
	4	4,646	2,162	0,628	-4,228	13,520
	5	-11,167	3,973	0,293	-27,477	5,143

# Pressão Arterial Sistólica

(I) Tempo	(J) Tempo	Diferença Média	Erro Padrão	Sig. <sup>a</sup>	Intervalo de Cor para as diferenç	
		(I-J)	1 adiao		Inferior	Superior
1	2	-1,417	1,730	1,000	-8,520	5,687
	3	6,417	2,201	0,255	-2,618	15,451
	4	3,917	2,744	0,959	-7,350	15,183
	5	-15,125	5,451	0,307	-37,501	7,251
	6	-5,125	3,029	0,874	-17,560	7,310
2	1	1,417	1,730	1,000	-5,687	8,520
	3	7,833	1,463	0,010	1,828	13,838
	4	5,333	3,161	0,876	-7,642	18,309
	5	-13,708	5,289	0,386	-35,421	8,005
	6	-3,708	1,842	0,709	-11,272	3,855
3	1	-6,417	2,201	0,255	-15,451	2,618
	2	-7,833	1,463	0,010	-13,838	-1,828
	4	-2,500	2,933	1,000	-14,539	9,539
	5	-21,542	5,085	0,042	-42,417	-0,666
	6	-11,542	1,903	0,005	-19,355	-3,729
4	1	-3,917	2,744	0,959	-15,183	7,350
	2	-5,333	3,161	0,876	-18,309	7,642
	3	2,500	2,933	1,000	-9,539	14,539
	5	-19,042	3,865	0,017	-34,907	-3,177
	6	-9,042	3,271	0,311	-22,469	4,386
5	1	15,125	5,451	0,307	-7,251	37,501
	2	13,708	5,289	0,386	-8,005	35,421
	3	21,542	5,085	0,042	0,666	42,417
	4	19,042	3,865	0,017	3,177	34,907
	6	10,000	4,850	0,680	-9,910	29,910
6	1	5,125	3,029	0,874	-7,310	17,560
	2	3,708	1,842	0,709	-3,855	11,272
	3	11,542	1,903	0,005	3,729	19,355
	4	9,042	3,271	0,311	-4,386	22,469
	5	-10,000	4,850	0,680	-29,910	9,910

# Pressão Arterial Diastólica

(I) Tempo	(J) Tempo	Diferença	Erro	Sig. <sup>a</sup>	Intervalo de Cor	
		Média	Padrão		para as diferenç	
		(I-J)			Inferior	Superior
1	2	-1,729	1,525	0,994	-7,988	4,530
	3	3,021	2,509	0,990	-7,278	13,320
	4	1,542	1,775	1,000	-5,747	8,830
	5	-15,229	5,139	0,239	-36,323	5,865
	6	-3,896	2,701	0,955	-14,985	7,193
2	1	1,729	1,525	0,994	-4,530	7,988
	3	4,750	2,073	0,545	-3,761	13,261
	4	3,271	1,167	0,295	-1,518	8,060
	5	-13,500	5,331	0,415	-35,384	8,384
	6	-2,167	2,743	1,000	-13,428	9,095
3	1	-3,021	2,509	0,990	-13,320	7,278
	2	-4,750	2,073	0,545	-13,261	3,761
	4	-1,479	1,912	1,000	-9,330	6,372
	5	-18,250	3,909	0,024	-34,297	-2,203
	6	-6,917	3,077	0,570	-19,550	5,716
4	1	-1,542	1,775	1,000	-8,830	5,747
	2	-3,271	1,167	0,295	-8,060	1,518
	3	1,479	1,912	1,000	-6,372	9,330
	5	-16,771	5,430	0,202	-39,061	5,520
	6	-5,438	2,981	0,813	-17,676	6,801
5	1	15,229	5,139	0,239	-5,865	36,323
	2	13,500	5,331	0,415	-8,384	35,384
	3	18,250	3,909	0,024	2,203	34,297
	4	16,771	5,430	0,202	-5,520	39,061
	6	11,333	5,230	0,618	-10,137	32,804
6	1	3,896	2,701	0,955	-7,193	14,985
	2	2,167	2,743	1,000	-9,095	13,428
	3	6,917	3,077	0,570	-5,716	19,550
	4	5,438	2,981	0,813	-6,801	17,676
	5	-11,333	5,230	0,618	-32,804	10,137

7.4. ANEXO D — GRAUS DE LIBERDADE (GL), ANOVA (F), SIGNIFICÂNCIAS (SIG.), TAMANHOS DOS EFEITOS (TAM. EF.) E PODERES OBSERVADOS (POD. OBS.) DOS TESTES REALIZADOS

Variável			GL	F	Sig.	Tam. ef.	Pod. obs.
	Condição (DTa X DTf)	EA	1,000	16,994	0,003	_	0,949
	Condição X ordem dos testes	EA	1,000	0,036	0,854	0,005	0,053
Sofrimento causado pela lembrança do trauma¥  Como se o evento estivesse	Erro (condição)	EA	8,000				
	Tempo	GG	1,309	36,409	0,000	ef. 0,680 0,005 0,820 0,202 0,476 0,047 0,270 0,003 0,825 0,047 0,516 0,051 0,585 0,039 0,848 0,087 0,396	1,000
VAS média	Tempo X ordem dos testes	GG	1,309	2,022	0,185		0,278
	Erro (tempo)	GG	10,474				
	Condição X Tempo	GG	1,552	7,263	0,011		0,807
	Condição X Tempo X ordem dos testes	GG	1,552	0,395	0,631	0,047	0,096
	Erro (condição X tempo)	GG	12,414			0,820 0,202 0,476 0,047 0,270 0,003 0,825 0,047 0,516 0,051	
	Condição (DTa X DTf)	EA	1,000	2,965	0,123		0,329
	Condição X ordem dos testes	EA	1,000	0,025	0,879	0,003	0,052
	Erro (condição)	EA	8,000				
Sofrimento	Tempo	GG	1,818	37,792	0,000	0,825	1,000
	Tempo X ordem dos testes	GG	1,818	0,395	0,661	0,680 0,005 0,820 0,202 0,476 0,047 0,270 0,003 0,825 0,047 0,516 0,051 0,585 0,039 0,848 0,087	0,100
,	Erro (tempo)	GG	14,543				
liadina+	Condição X Tempo	GG	1,886	8,534	0,004	0,516	0,916
	Condição X Tempo X ordem dos testes	GG	1,886	0,430	0,647	0,051	0,106
	Erro (condição X tempo)	GG	15,089				
	Condição (DTa X DTf)	EA	1,000	11,293	0,010	0,585	0,836
	Condição X ordem dos testes	EA	1,000	0,322	0,586	0,039	0,079
	Erro (condição)	EA	8,000				
Como se o evento	Tempo	GG	1,482	44,580	0,000	0,848	1,000
Causado pela lembrança do trauma¥         Tempo X ordem dos testes         GG 1,818 0,395 0,661           Erro (tempo)         GG 14,543           Condição X Tempo         GG 1,886 8,534 0,004           Condição X Tempo X ordem dos testes         GG 1,886 0,430 0,647           Erro (condição X tempo)         GG 15,089           Condição (DTa X DTf)         EA 1,000 11,293 0,010           Como se o evento estivesse         EA 8,000           Tempo Condição)         EA 8,000           Tempo X ordem dos testes         GG 1,482 44,580 0,000           Tempo X ordem dos testes         GG 1,482 0,766 0,449           Ocorrendo         Erro (tempo)	0,087	0,140					
novamente¥	Erro (tempo)	GG	11,858				
	Condição X Tempo	GG	1,473	5,235	0,031	0,396	0,646
	Condição X Tempo X ordem dos testes	GG	1,473	0,368	0,637	0,044	0,091
	Erro (condição X tempo)	GG	11,787				

Variável			GL	F	Sig.	Tam. ef.	Pod. obs.
	Condição (DTa X DTf)	EA	1,000	15,124	0,005	0,654	0,924
	Condição X ordem dos testes	EA	1,000	0,046	0,836	0,006	0,054
	Erro (condição)	EA	8,000				
	Tempo	GG	1,168	15,722	0,002	0,663	0,959
Fora do seu corpo§	Tempo X ordem dos testes	GG	1,168	1,265	0,298	0,137	0,181
corbo3	Erro (tempo)	GG	9,348				
	Condição X Tempo	GG	1,218	3,497	0,087	0,304	0,424
	Condição X Tempo X ordem dos testes	GG	1,218	0,532	0,518	0,062	0,105
	Erro (condição X tempo)	GG	9,744				
	Condição (DTa X DTf)	EA	1,000	13,452	0,006	0,627	0,893
	Condição X ordem dos testes	EA	1,000	0,086	0,777	ef. 0,654 0,006 0,663 0,137 0,304 0,062	0,058
	Erro (condição)	EA	8,000				
Entorpecido ou	Tempo	GG	1,148	12,751	0,005	0,614	0,912
anestesiado	Tempo X ordem dos testes	GG	1,148	0,145	0,746	0,018	0,064
emocionalmente§	Erro (tempo)	GG	9,188				
	Condição X Tempo	GG	1,320	4,579	0,049	0,364	0,551
	Condição X Tempo X ordem dos testes	GG	1,320	0,252	0,691	0,031	0,077
	Erro (condição X tempo)	GG	10,559				
	Condição (DTa X DTf)	EA	1,000	7,564	0,025	0,486	0,674
	Condição X ordem dos testes	EA	1,000	1,667	0,233	0,172	0,207
	Erro (condição)	EA	8,000				
	Tempo	GG	1,259	14,254	0,002	0,641	0,954
Culpado‡	Tempo X ordem dos testes	GG	1,259	6,504	0,024	0,448	0,689
	Erro (tempo)	GG	10,073				
	Condição X Tempo	GG	1,136	5,376	0,042	0,402	0,571
	Condição X Tempo X ordem dos testes	GG	1,136	2,935	0,118	0,268	0,352
	Erro (condição X tempo)	GG	9,089				
	Condição (DTa X DTf)	EA	1,000	18,362	0,003	0,697	0,962
	Condição X ordem dos testes	EA	1,000	2,605	0,145	0,246	0,296
Desamparado‡	Erro (condição)	EA	8,000				
	Tempo	GG	1,290	17,653	0,001	0,688	0,984
	Tempo X ordem dos testes	GG	1,290	2,554	0,136	0,242	0,336
	Erro (tempo)	GG	10,324				
	Condição X Tempo	GG	1,762	7,842	0,006	0,495	0,873
	Condição X Tempo X ordem dos testes	GG	1,762	1,296	0,300	0,139	0,225
	Erro (condição X tempo)	GG	14,093				

Variável			GL	F	Sig.	Tam. ef.	Pod. obs.
	Condição (DTa X DTf)	EA	1,000	9,910	0,014	0,553	0,787
	Condição X ordem dos testes	EA	1,000	1,827	0,213	0,186	0,222
	Erro (condição)	EA	8,000				
	Tempo	GG	1,251	13,167	0,003	0,622	0,937
Raiva <del> </del>	Tempo X ordem dos testes	GG	1,251	3,187	0,099	0,285	0,398
	Erro (tempo)	GG	10,011				
	Condição X Tempo	GG	1,773	3,523	0,062	0,306	0,532
	Condição X Tempo X ordem dos testes	GG	1,773	1,848	0,195	0,188	0,306
	Erro (condição X tempo)	GG	14,184				
	Condição (DTa X DTf)	EA	1,000	8,003	0,022	0,500	0,699
	Condição X ordem dos testes	EA	1,000	0,106	0,753	ef. 0,553 0,186 0,622 0,285 0,306 0,188	0,060
	Erro (condição)	EA	8,000				
	Tempo	GG	1,489	31,054	0,000	0,795	1,000
Dificuldade de concentrar-se +	Tempo X ordem dos testes	GG	1,489	5,317	0,029	0,399	0,657
concentrar-se T	Erro (tempo)	GG	11,910				
	Condição X Tempo	GG	1,566	3,481	0,071	0,303	0,490
	Condição X Tempo X ordem dos testes	GG	1,566	0,192	0,775	0,023	0,072
	Erro (condição X tempo)	GG	12,524				
	Condição (DTa X DTf)	EA	1,000	2,995	0,122	ef.  0,553 0,186  0,622 0,285  0,306 0,188  0,500 0,013  0,795 0,399  0,303 0,023  0,272 0,007  0,589 0,018  0,330 0,022  0,364 0,032  0,743 0,113  0,366	0,332
	Condição X ordem dos testes	EA	1,000	0,053	0,824	0,007	0,055
	Erro (condição)	EA	8,000				
	Tempo	GG	1,548	11,441	0,002	0,589	0,946
Alerta ou vigilante <del> </del>	Tempo X ordem dos testes	GG	1,548	0,145	0,814	0,018	0,066
vigilante	Erro (tempo)	GG	12,386				
	Condição X Tempo	GG	2,394	3,941	0,031	0,330	0,684
	Condição X Tempo X ordem dos testes	GG	2,394	0,183	0,869	0,022	0,076
	Erro (condição X tempo)	GG	19,150				
	Condição (DTa X DTf)	EA	1,000	4,581	0,065	0,364	0,469
	Condição X ordem dos testes	EA	1,000	0,268	0,619	0,032	0,074
Assustado <del> </del>	Erro (condição)	EA	8,000				
	Tempo	GG	1,513	23,160	0,000	0,743	0,999
	Tempo X ordem dos testes	GG	1,513	1,022	0,367	0,113	0,173
	Erro (tempo)	GG	12,102				
	Condição X Tempo	GG	1,848	4,622	0,030	0,366	0,668
	Condição X Tempo X ordem dos testes	GG	1,848	0,403	0,660	0,048	0,102
	Erro (condição X tempo)	GG	14,781				

Variável			GL	F	Sig.	Tam. ef.	Pod. obs.
	Condição (DTa X DTf)	EA	1,000	4,116	0,077	0,340	0,431
	Condição X ordem dos testes	EA	1,000	0,823	0,391	0,093	0,126
	Erro (condição)	EA	8,000				
	Tempo	GG	1,927	28,210	0,000	0,779	1,000
Triste‡	Tempo X ordem dos testes	GG	1,927	3,577	0,054	0,309	0,565
	Erro (tempo)	GG	15,412				
	Condição X Tempo	GG	2,186	3,579	0,046	0,309	0,608
	Condição X Tempo X ordem dos testes	GG	2,186	0,225	0,819	0,027	0,081
	Erro (condição X tempo)	GG	17,489				
	Condição (DTa X DTf)	EA	1,000	31,201	0,001	0,796	0,998
	Condição X ordem dos testes	EA	1,000	1,008	0,345	ef.  0,340  0,093  0,779  0,309  0,309  0,027  0,796  0,112  0,813  0,002  0,381  0,004  0,452  0,007  0,836  0,360  0,360  0,360  0,360  0,360  0,360  0,440  0,440  0,440  0,014  0,857  0,071  0,483	0,144
	Erro (condição)	EA	8,000				
	Tempo	GG	1,286	34,686	0,000	0,813	1,000
Com "batedeira" no coração +	Tempo X ordem dos testes	GG	1,286	0,017	0,941	0,002	0,052
no coração	Erro (tempo)	GG	10,290				
	Condição X Tempo	GG	1,173	4,917	0,048	0,381	0,544
	Condição X Tempo X ordem dos testes	GG	1,173	0,034	0,891	0,004	0,053
	Erro (condição X tempo)	GG	9,384				
	Condição (DTa X DTf)	EA	1,000	6,605	0,033	0,452	0,616
	Condição X ordem dos testes	EΑ	1,000	0,056	0,819	0,007	0,055
	Erro (condição)	EA	8,000				
	Tempo	GG	1,829	40,791	0,000	0,836	1,000
Item convergente	Tempo X ordem dos testes	GG	1,829	4,502	0,033	0,360	0,652
	Erro (tempo)	GG	14,630				
	Condição X Tempo	GG	1,518	3,521	0,072	0,306	0,485
	Condição X Tempo X ordem dos testes	GG	1,518	0,088	0,868	0,011	0,060
	Erro (condição X tempo)	GG	12,141				
	Condição (DTa X DTf)	EA	1,000	6,282	0,037	0,440	0,595
	Condição X ordem dos testes	EA	1,000	0,117	0,741	0,014	0,061
¥Grupamento B (Re- experimentação)	Erro (condição)	EA	8,000				
	Tempo	GG	1,620	47,912	0,000	0,857	1,000
	Tempo X ordem dos testes	GG	1,620	0,607	0,526	0,071	0,124
	Erro (tempo)	GG	12,962				
	Condição X Tempo	GG	1,592	7,483	0,010	0,483	0,826
	Condição X Tempo X ordem dos testes	GG	1,592	0,361	0,657	0,043	0,092
	Erro (condição X tempo)	GG	12,739				

Variável			GL	F	Sig.	Tam. ef.	Pod. obs.
	Condição (DTa X DTf)	EA	1,000	27,657	0,001	0,776	0,995
	Condição X ordem dos testes	EA	1,000	0,006	0,939	0,001	0,051
	Erro (condição)	EA	8,000				
§Grupamento C	Tempo	GG	1,168	16,322	0,002	ef. 0,776	0,965
(Esquiva/entorpec	Tempo X ordem dos testes	GG	1,168	0,606	0,481	0,070	0,111
imento)	Erro (tempo)	GG	9,343				
	Condição X Tempo	GG	1,359	5,830	0,027	0,422	0,667
	Condição X Tempo X ordem dos testes	GG	1,359	0,538	0,532	0,063	0,109
	Erro (condição X tempo)	GG	10,873				
	Condição (DTa X DTf)	EA	1,000	12,218	0,008	ef. 0,776 0,001  0,671 0,070  0,422 0,063  0,604 0,003  0,767 0,154  0,385 0,022 0,606 0,224  0,760 0,379  0,436 0,100  0,599 0,192  0,851 0,056  0,215	0,863
	Condição X ordem dos testes	EA	1,000	0,027	0,874	0,003	0,052
	Erro (condição)	EA	8,000				
+Grupamento D	Tempo	GG	1,286	26,313	0,000	0,767	0,999
(Hiperexcitabilidad e)	Tempo X ordem dos testes	GG	1,286	1,458	0,264	0,154	0,211
-,	Erro (tempo)	GG	10,285				
	Condição X Tempo	GG	1,643	5,002	0,029	0,385	0,663
	Condição X Tempo X ordem dos testes	GG	1,643	0,176	0,799	0,022	0,071
	Condição (DTa X DTf)	EA	1,000	12,323	0,008	0,606	0,866
	Condição X ordem dos testes	EA	1,000	2,310	0,167	ef.  0,776  0,001  0,671  0,070  0,422  0,063  0,604  0,003  0,767  0,154  0,385  0,022  0,606  0,224  0,760  0,379  0,436  0,100  0,599  0,192  0,851  0,056	0,268
	Erro (condição)	EA	8,000				
‡Sintomas	Tempo	GG	1,387	25,315	0,000	0,760	0,999
assessórios	Tempo X ordem dos testes	GG	1,387	4,882	0,040	0,379	0,595
(CAPS)	Erro (tempo)	GG	11,095				
	Condição X Tempo	GG	1,563	6,193	0,018	0,436	0,742
	Condição X Tempo X ordem dos testes	GG	1,563	0,889	0,411	0,100	0,158
	Erro (condição X tempo)	EA	12,507				
	Condição (DTa X DTf)	EA	1,000	11,950	0,009	0,599	0,856
	Condição X ordem dos testes	EA	1,000	1,906	0,205	0,192	0,230
SSAI	Erro (condição)	EA	8,000				
	Tempo	EA	5,000	45,736	0,000	0,851	1,000
	Tempo X ordem dos testes	EA	5,000	0,475	0,793	0,056	0,162
	Erro (tempo)	EA	40,000				
	Condição X Tempo	EA	5,000	2,191	0,074	0,215	0,655
	Condição X Tempo X ordem dos testes	EA	5,000	0,342	0,884	0,041	0,127
	Erro (condição X tempo)	EA	40,000				

Variável			GL	F	Sig.	Tam. ef.	Pod. obs.
	Condição (DTa X DTf)	EA	1,000	28,800	0,001	0,783	0,996
	Condição X ordem dos testes	EA	1,000	2,427	0,158	0,233	0,279
	Erro (condição)	EA	8,000				
	Tempo	GG	1,702	44,668	0,000	0,848	1,000
DTSs	Tempo X ordem dos testes	GG	1,702	1,095	0,352	0,120	0,193
	Erro (tempo)	GG	13,616				
	Condição X Tempo	EA	5,000	9,739	0,000	0,549	1,000
	Condição X Tempo X ordem dos testes	EA	5,000	1,159	0,346	0,127	0,367
	Erro (condição X tempo)	EA	40,000				
	Condição (DTa X DTf)	EA	1,000	15,216	0,005	0,655	0,925
	Condição X ordem dos testes	EA	1,000	0,627	0,451	0,073	0,108
	Erro (condição)	EA	8,000				
	Tempo	GG	1,712	32,826	0,000	0,804	1,000
POMSs Total	Tempo X ordem dos testes	GG	1,712	0,545	0,566	0,064	0,118
	Erro (tempo)	GG	13,695				
	Condição X Tempo	EA	3,000	5,131	0,007	0,391	0,872
	Condição X Tempo X ordem dos testes	EA	3,000	0,218	0,883	0,027	0,085
	Erro (condição X tempo)	EA	24,000				
	Condição (DTa X DTf)	EA	1,000	11,676	0,009	0,593	0,848
	Condição X ordem dos testes	EA	1,000	3,020	0,120	0,274	0,334
	Erro (condição)	EA	8,000				
	Tempo	GG	1,536	32,462	0,000	0,802	1,000
POMSs Tensão	Tempo X ordem dos testes	GG	1,536	0,183	0,779	0,022	0,071
	Erro (tempo)	GG	12,291				
	Condição X Tempo	EA	3,000	2,329	0,100	0,226	0,514
	Condição X Tempo X ordem dos testes	EA	3,000	0,098	0,960	0,012	0,065
	Erro (condição X tempo)	EA	24,000				
	Condição (DTa X DTf)	EA	1,000	17,908	0,003	0,691	0,958
	Condição X ordem dos testes	EA	1,000	0,470	0,512	0,056	0,093
	Erro (condição)	EA	8,000				
POMSs Depressão	Tempo	GG	1,811	27,001	0,000	0,771	1,000
	Tempo X ordem dos testes	GG	1,811	1,693	0,219	0,175	0,287
	Erro (tempo)	GG	14,490				
	Condição X Tempo	GG	1,334	6,035	0,026	0,430	0,675
	Condição X Tempo X ordem dos testes	GG	1,334	0,153	0,773	0,019	0,066
	Erro (condição X tempo)	GG	10,671				

Variável			GL	F	Sig.	Tam. ef.	Pod. obs.
POMSs Raiva	Condição (DTa X DTf)	EA	1,000	5,890	0,041	0,424	0,568
	Condição X ordem dos testes	EA	1,000	1,082	0,329	0,119	0,151
	Erro (condição)	ΕA	8,000				
	Tempo	GG	1,314	15,200	0,002	0,655	0,970
	Tempo X ordem dos testes	GG	1,314	0,384	0,605	0,046	0,091
	Erro (tempo)	GG	10,515				
	Condição X Tempo	GG	1,300	5,017	0,041	0,385	0,585
	Condição X Tempo X ordem dos testes	GG	1,300	0,208	0,721	0,025	0,072
	Erro (condição X tempo)	GG	10,400				
	Condição (DTa X DTf)	EA	1,000	0,811	0,394	0,092	0,125
	Condição X ordem dos testes	EA	1,000	3,478	0,099	0,303	0,376
	Erro (condição)	EA	8,000				
	Tempo	EΑ	3,000	10,409	0,000	0,565	0,995
POMSs Vigor	Tempo X ordem dos testes	EΑ	3,000	0,121	0,947	0,015	0,069
	Erro (tempo)	EA	24,000				
	Condição X Tempo	EA	3,000	1,043	0,392	0,115	0,247
	Condição X Tempo X ordem dos testes	EA	3,000	0,565	0,643	0,066	0,149
	Erro (condição X tempo)	EΑ	24,000				
	Condição (DTa X DTf)	EA	1,000	9,157	0,016	0,534	0,755
	Condição X ordem dos testes	EA	1,000	0,590	0,465	0,069	0,104
	Erro (condição)	EA	8,000				
	Tempo	EA	3,000	17,292	0,000	0,684	1,000
POMSs Fadiga	Tempo X ordem dos testes	EA	3,000	0,625	0,606	0,072	0,161
	Erro (tempo)	EA	24,000				
	Condição X Tempo	EA	3,000	2,447	0,088	0,234	0,536
	Condição X Tempo X ordem dos testes	EA	3,000	0,661	0,584	0,076	0,168
	Erro (condição X tempo)	EA	24,000				
	Condição (DTa X DTf)	EA	1,000	8,559	0,019	0,517	0,727
POMSs Confusão	Condição X ordem dos testes	EA	1,000	2,024	0,193	0,202	0,241
	Erro (condição)	EA	8,000				
	Tempo	GG	1,571	21,707	0,000	0,731	0,999
	Tempo X ordem dos testes	GG	1,571	0,240	0,738	0,029	0,078
	Erro (tempo)	GG	12,564				
	Condição X Tempo	EA	3,000	6,306	0,003	0,441	0,934
	Condição X Tempo X ordem dos testes	EA	3,000	0,348	0,791	0,042	0,108
	Erro (condição X tempo)	EA	24,000				

Variável			GL	F	Sig.	Tam. ef.	Pod. obs.
FC	Condição (DTa X DTf)	EA	1,000	7,781	0,024	0,493	0,687
	Condição X ordem dos testes	EA	1,000	0,711	0,424	0,082	0,116
	Erro (condição)	EΑ	8,000				
	Tempo	EΑ	5,000	14,158	0,000	0,639	1,000
	Tempo X ordem dos testes	EA	5,000	0,165	0,974	0,020	0,084
	Erro (tempo)	EA	40,000				
	Condição X Tempo	GG	2,401	1,140	0,349	0,125	0,237
	Condição X Tempo X ordem dos testes	GG	2,401	0,610	0,582	0,071	0,144
	Erro (condição X tempo)	GG	19,210				
PAS	Condição (DTa X DTf)	EΑ	1,000	1,579	0,244	0,165	0,199
	Condição X ordem dos testes	EA	1,000	0,001	0,973	0,000	0,050
	Erro (condição)	EA	8,000				
	Tempo	EA	5,000	9,475	0,000	0,542	1,000
	Tempo X ordem dos testes	EΑ	5,000	0,416	0,835	0,049	0,146
	Erro (tempo)	EΑ	40,000				
	Condição X Tempo	EA	5,000	2,639	0,037	0,248	0,749
	Condição X Tempo X ordem dos testes	EA	5,000	0,274	0,924	0,033	0,110
	Erro (condição X tempo)	EA	40,000				
PAD	Condição (DTa X DTf)	EA	1,000	7,230	0,028	0,475	0,655
	Condição X ordem dos testes	EΑ	1,000	0,581	0,468	0,068	0,104
	Erro (condição)	EΑ	8,000				
	Tempo	EA	5,000	7,197	0,000	0,474	0,997
	Tempo X ordem dos testes	EA	5,000	0,223	0,950	0,027	0,097
	Erro (tempo)	EA	40,000				
	Condição X Tempo	EA	5,000	3,719	0,007	0,317	0,895
	Condição X Tempo X ordem dos testes	EA	5,000	0,338	0,887	0,041	0,126
	Erro (condição X tempo)	EA	40,000				

# 7.5. ANEXO E — SIMULAÇÕES DOS TAMANHOS DOS EFEITOS E PODERES OBSERVADOS DOS TESTES T PAREADOS TESTADOS

Variável		Sig.	S	Desvio Padrão	Poder	Tamanho do Efeito
VASs média		0,006	24,10	24,09	0,88	1,12
Sofrimento causado pela lembrança do trauma¥		0,005	27,10	27,08	0,91	1,19
Como se o evento estivesse ocorrendo novamente¥		0,028	30,50	30,49	0,65	0,83
3. Fora do seu corpo§		0,039	29,10	29,09	0,58	0,76
4. Entorpecido ou anestesiado emocionalmente§		0,027	31,90	31,86	0,65	0,84
5. Culpado‡		0,028	32,70	32,70	0,65	0,83
6. Desamparado‡		0,005	23,40	23,43	0,90	1,16
7. Raiva+		0,034	28,50	28,46	0,61	0,79
8. Dificuldade de concentrar-se +		0,031	37,50	37,47	0,63	0,81
9. Alerta ou vigilante-		0,007	20,50	20,53	0,87	1,09
10. Assustado+		0,028	27,70	27,71	0,64	0,83
11. Triste‡		0,052	30,80	30,82	0,51	0,71
12. Com "batedeira" no coração 🕂		0,015	27,50	27,52	0,76	0,95
13. Item convergente		0,059	36,10	36,14	0,49	0,68
¥Grupamento B (Re-experimentação)		0,010	28,00	27,97	0,82	1,03
§Grupamento C (Esquiva/entorpecimento)		0,011	24,20	24,25	0,81	1,01
+Grupamento D (Hiperexcitabilidade)	3,104	0,013	25,60	25,57	0,79	0,98
‡Sintomas assessórios (CAPS)		0,013	26,20	26,18	0,78	0,97
SSAI	2,093	0,066	15,70	15,71	0,46	0,66
DTSs		0,001	9,30	9,27	0,99	1,48
FC		0,060	10,60	10,59	0,48	0,68
PAS		0,083	25,30	25,31	0,41	0,62
PAD	2,248	0,019	24,30	24,31	0,72	0,90

## 8. REFERÊNCIAS

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistic manual of mental disorders, 3rd ed. Washington, DC. 1980.

American Psychiatryc Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorder, 4th ed. Washington, DC. 1994.

Anisman H. Vulnerability to depression: Contribution of stress. In: Post RM e Ballenger JC, editors. Neurobiology of Mood Disorders. Baltimore: Williams & Wilkins. 1984: 407-31.

Argyropoulos SV, Hood SD, Adrover M, Bell CJ, Rich AS, Nash JR, Rich NC, Witchel HJ, Nutt DJ. Tryptophan depletion reverses the therapeutic effect of selective serotonin reuptake inhibitors in social anxiety disorder. Biol Psychiatry 2004. 56: 503-9.

Barr LC, Goodman WK, McDougle CJ, Delgado PL, Heninger GR, Charney DS, Price LH. Tryptophan depletion in patients with obsessive-compulsive disorder who respond to serotonin reuptake inhibitors. Arch Gen Psychiatry 1994. 51: 309-17.

Baumgarten HG, Grozdanovic Z. Neuroanatomy and neurophysiology of central serotonergic systems. Pharmacopsychiatry 1994. 28: 73-9.

Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh G. An Inventory for Measuring Depression. Archives of General Psychiatry 1961. 4: 53-63.

Bel N, Artigas F. Chronic treatment with fluvoxamine increases extracellular serotonin in frontal cortex but not in raphe nuclei. Synapse 1993. 15: 243-5.

Bell C, Abrams J, Nutt D. Tryptophan depletion and its implications for psychiatry. Br J Psychiatry 2001. 178: 399-405.

Bell C, Forshall S, Adrover M, Nash J, Hood S, Argyropoulos S, Rich A, Nutt DJ. Does 5-HT restrain panic? A tryptophan depletion study in panic disorder patients recovered on paroxetine. J Psychopharmacol 2002. 16: 5-14.

Bell CJ, Hood SD, Nutt DJ. Acute tryptophan depletion. Part II: clinical effects and implications. Aust N Z J Psychiatry 2005. 39: 565-74.

Benkelfat C, Ellenbogen MA, Dean P, Palmour RM, Young SN. Mood-lowering effect of tryptophan depletion. Enhanced susceptibility in young men at genetic risk for major affective disorders. Arch Gen Psychiatry 1994. 51: 687-97.

Berlim MT, Perizzolo J, Fleck MP. [Posttraumatic stress disorder and major depression]. Rev Bras Psiquiatr 2003. 25 Suppl 1: 51-4.

Blake DD, Weathers FW, Nagy LM. The development of a clinitian administered PTSD scale. J Traum Stress 1995. 8: 75-90.

Bond A, Lader M. The Use of Analogue Scales in Rating Subjective Feelings. British Journal of Medical Psychology 1974. 47: 211-18.

Carpenter LL, Anderson GM, Pelton GH, Gudin JA, Kirwin PD, Price LH, Heninger GR, McDougle CJ. Tryptophan depletion during continuous CSF sampling in healthy human subjects. Neuropsychopharmacology 1998. 19: 26-35.

Cassidy F, Murry E, Weiner RD, Carroll BJ. Lack of relapse with tryptophan depletion following successful treatment with ECT. Am J Psychiatry 1997. 154: 1151-2.

Charney DS. Psychobiological mechanisms of resilience and vulnerability: implications for successful adaptation to extreme stress. Am J Psychiatry 2004. 161: 195-216.

Connor KM, Davidson JR. Development of a new resilience scale: the Connor-Davidson Resilience Scale (CD-RISC). Depress Anxiety 2003. 18: 76-82.

Connor KM, Sutherland SM, Tupler LA, Malik ML, Davidson JR. Fluoxetine in post-traumatic stress disorder. Randomised, double-blind study. Br J Psychiatry 1999. 175: 17-22.

Coupland NJ, Bell C, Potokar JP, Dorkins E, Nutt DJ. Flumazenil challenge in social phobia. Depress Anxiety 2000. 11: 27-30.

Coupland NJ, Lillywhite A, Bell CE, Potokar JP, Nutt DJ. A pilot controlled study of the effects of flumazenil in posttraumatic stress disorder. Biol Psychiatry 1997. 41: 988-90.

Davidson J, Jobson K, Stein D, Connor KM, Bernik M, Friedman MJ, Kim YI, Lecrubier Y, Mah H, Njenga F, Zohar J. International Psychopharmacology Algorithm Project (IPAP). 2006.

Davidson JR, Book SW, Colket JT, Tupler LA, Roth S, David D, Hertzberg M, Mellman T, Beckham JC, Smith RD, Davison RM, Katz R, Feldman ME. Assessment of a new self-rating scale for post-traumatic stress disorder. Psychol Med 1997. 27: 153-60.

Davidson JR, Payne VM, Connor KM, Foa EB, Rothbaum BO, Hertzberg MA, Weisler RH. Trauma, resilience and saliostasis: effects of treatment in post-traumatic stress disorder. Int Clin Psychopharmacol 2005. 20: 43-8.

Davidson JTR, Fairbank JA. The epidemiology of posttraumatic stress disorder. In: Davidson JTR e Foa EB, editors. Posttraumatic Stress Disorder: DSM-IV and Beyond. Washington, DC: American Psychiatric Press. 1993: 147-69.

Davies SJ, Hood SD, Argyropoulos SV, Morris K, Bell C, Witchel HJ, Jackson PR, Nutt DJ, Potokar JP. Depleting Serotonin Enhances Both Cardiovascular and Psychological Stress Reactivity in Recovered Patients With Anxiety Disorders. J Clin Psychopharmacol 2006. 26: 414-18.

Davies SJ, Lowry CA, Nutt DJ. Panic and hypertension: brothers in arms through 5-HT? J Psychopharmacol 2007. 21: 563-6.

Davis LL, Suris A, Lambert MT, Heimberg C, Petty F. Post-traumatic stress disorder and serotonin: new directions for research and treatment. J Psychiatry Neurosci 1997. 22: 318-26.

De Bellis MD, Gold PW, Geracioti TD, Jr., Listwak SJ, Kling MA. Association of fluoxetine treatment with reductions in CSF concentrations of corticotropin-releasing hormone and arginine vasopressin in patients with major depression. Am J Psychiatry 1993. 150: 656-7.

Deakin JFW, Graeff FG. 5-HT and mechanisms of defence. J Psychopharmacol 1991. 5: 305-15.

Delgado PL. Depression: the case for a monoamine deficiency. J Clin Psychiatry 2000. 61: 7-11.

Delgado PL, Charney DS, Price LH, Aghajanian GK, Landis H, Heninger GR. Serotonin function and the mechanism of antidepressant action. Reversal of antidepressant-induced remission by rapid depletion of plasma tryptophan. Arch Gen Psychiatry 1990. 47: 411-8.

Delgado PL, Moreno FA, Onate L, Gelenberg AJ. Sequential catecholamine and serotonin depletion in mirtazapine-treated depressed patients. Int J Neuropsychopharmacol 2002. 5: 63-6.

Delgado PL, Price LH, Miller HL, Salomon RM, Aghajanian GK, Heninger GR, Charney DS. Serotonin and the neurobiology of depression. Effects of tryptophan depletion in drug-free depressed patients. Arch Gen Psychiatry 1994. 51: 865-74.

Delgado PL, Price LH, Miller HL, Salomon RM, Licinio J, Krystal JH, Heninger GR, Charney DS. Rapid serotonin depletion as a provocative challenge test for patients with major depression: relevance to antidepressant action and the neurobiology of depression. Psychopharmacol Bull 1991. 27: 321-30.

Ellenbogen MA, Young SN, Dean P, Palmour RM, Benkelfat C. Mood response to acute tryptophan depletion in healthy volunteers: sex differences and temporal stability. Neuropsychopharmacology 1996. 15: 465-74.

Ellenbogen MA, Young SN, Dean P, Palmour RM, Benkelfat C. Acute tryptophan depletion in healthy young women with a family history of major affective disorder. Psychol Med 1999. 29: 35-46.

Epperson CN, Amin Z, Naftolin F, Cappiello A, Czarkowski KA, Stiklus S, Anderson GM, Krystal JH. The resistance to depressive relapse in menopausal women undergoing tryptophan depletion: preliminary findings. J Psychopharmacol 2007. 21: 414-20.

Fernstrom JD, Wurtman RJ. Brain serotonin content: physiological dependence on plasma tryptophan levels. Science 1971. 173: 149-52.

Field, AP. Discovering statistics using SPSS. 2005. London: Sage.

Franklin CL, Zimmerman M. Posttraumatic stress disorder and major depressive disorder: investigating the role of overlapping symptoms in diagnostic comorbidity. J Nerv Ment Dis 2001. 189: 548-51.

Friedman MJ, Yehuda R. Post-traumatic stress disorder and comorbidity: psychobiological approaches to differential diagnosis. In: Friedman JM, Charney DS e Deutch AY, editors. Neurobiological and Clinical Consequences of Stress: From Normal Adaptation to PTSD. Philadelphia: Lippicott-Raven Publishers. 1995: 429-45.

Garcia R, Benet M, Arnau C, Cobo E. Efficiency of the cross-over design: an empirical estimation. Stat Med 2004. 23: 3773-80.

Gingrich JA, Ansorge MS, Merker R, Weisstaub N, Zhou M. New lessons from knockout mice: The role of serotonin during development and its possible contribution to the origins of neuropsychiatric disorders. CNS Spectr 2003. 8: 572-7.

Goddard AW, Sholomskas DE, Walton KE, Augeri FM, Charney DS, Heninger GR, Goodman WK, Price LH. Effects of tryptophan depletion in panic disorder. Biol Psychiatry 1994. 36: 775-7.

Gold JW, Cardena E. Convergent validity of three posttraumatic symptoms inventories among adult sexual abuse survivors. J Trauma Stress 1998. 11: 173-80.

Graeff FG. Medicamentos ansiolíticos. In: Graeff FG e Guimarães FS, editors. Fundamentos de psicofarmacologia. São Paulo: Atheneu. 1999.

Graeff FG. Serotonin, the periaqueductal gray and panic. Neurosci Biobehav Rev 2004. 28: 239-59.

Graeff FG, Guimaraes FS, De Andrade TG, Deakin JF. Role of 5-HT in stress, anxiety, and depression. Pharmacol Biochem Behav 1996. 54: 129-41.

Gray JA, McNaughton N. The neuropsychology of anxiety: an enquiry into the functions of septo-hippocampal system. Oxford: Oxford University Press. 2000.

Gross C, Zhuang X, Stark K, Ramboz S, Oosting R, Kirby L, Santarelli L, Beck S, Hen R. Serotonin1A receptor acts during development to establish normal anxiety-like behaviour in the adult. Nature 2002. 416: 396-400.

Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. In: Wasington DUDoH, Education and Welfare, editor: ADM. 1976: 76-338.

Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. Br J Med Psychol 1959. 32: 50-5.

Hamilton M. Rating Scale for Depression. Journal of Neurology Neurosurgery Psychiatry 1960. 23.

Harmer CJ. Serotonin and emotional processing: Does it help explain antidepressant drug action? Neuropharmachology 2008. 55: 1023-8.

Harmer CJ, Rogers RD, Tunbridge E, Cowen PJ, Goodwin GM.

Tryptophan depletion decreases the recognition of fear in female volunteers.

Psychopharmacology (Berl) 2003. 167: 411-7.

Hood S. A meta-analysis of acute tryptophan depletion studies in anxiety disorders using individual patients` data. Vol Master. Maastricht: Maastricht University. 2003.

Hood S, Argyropoulos SV, Potokar J, Bell CJ, Shufflebotham J, Rich AS, Nutt DJ. A meta-analysis of acute tryptophan depletion studies in anxiety disorders using individual patients' data. Summer Conference of the British Association for Psychopharmacology. Harrogate, UK. 2004.

Hood SD, Bell CJ, Nutt DJ. Acute tryptophan depletion. Part I: rationale and methodology. Aust N Z J Psychiatry 2005. 39: 558-64.

Hood SD, Hince DH, Robinson H, Rich A, Potokar J, Davies SJC, Argyropoulos S, Nash J, Morris K, Potter J, Forward S, Morris L, Nutt DJ. Selective serotonin reuptake inhibitor-remitted patients with generalised anxiety disorder do not show an increase in symptoms following acute tryptophan depletion. Summer Meeting of the British Association for Psychopharmacology. Harrogate, UK. 2008.

Kawahara H, Yoshida M, Yokoo H, Nishi M, Tanaka M. Psychological stress increases serotonin release in the rat amygdala and prefrontal cortex assessed by in vivo microdialysis. Neurosci Lett 1993. 162: 81-4.

Keane TM, Taylor KL, Penk WE. Differentiating post-traumatic stress disorder (PTSD) from major depression (MDD) and generalized anxiety disorder (GAD). J Anxiety Disord 1997. 11: 317-28.

Kessler RC. Posttraumatic stress disorder: the burden to the individual and to society. J Clin Psychiatry 2000. 61 Suppl 5: 4-12; discussion 13-4.

Kessler RC, Sonnega A, Bromet E, Hughes M, Nelson CB. Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. Arch Gen Psychiatry 1995. 52: 1048-60.

Klaassen T, Klumperbeek J, Deutz NE, van Praag HM, Griez E. Effects of tryptophan depletion on anxiety and on panic provoked by carbon dioxide challenge. Psychiatry Res 1998. 77: 167-74.

Klaassen T, Riedel WJ, Deutz NE, van Someren A, van Praag HM. Specificity of the tryptophan depletion method. Psychopharmacology (Berl) 1999. 141: 279-86.

Koszycki D, Zacharko RM, Le Melledo JM, Young SN, Bradwejn J. Effect of acute tryptophan depletion on behavioral, cardiovascular, and hormonal sensitivity to cholecystokinin-tetrapeptide challenge in healthy volunteers. Biol Psychiatry 1996. 40: 648-55.

Kulz AK, Meinzer S, Kopasz M, Voderholzer U. Effects of Tryptophan Depletion on Cognitive Functioning, Obsessive-Compulsive Symptoms and Mood in Obsessive-Compulsive Disorder: Preliminary Results. 2008. 56: 127-31.

Lanius RA, Frewen PA, Girotti M, Neufeld RW, Stevens TK, Densmore M. Neural correlates of trauma script-imagery in posttraumatic

stress disorder with and without comorbid major depression: a functional MRI investigation. Psychiatry Res 2007. 155: 45-56.

Leyton M, Young SN, Blier P, Ellenbogen MA, Palmour RM, Ghadirian AM, Benkelfat C. The effect of tryptophan depletion on mood in medication-free, former patients with major affective disorder. Neuropsychopharmacology 1997. 16: 294-7.

Lindauer RT, van Meijel EP, Jalink M, Olff M, Carlier IV, Gersons BP. Heart rate responsivity to script-driven imagery in posttraumatic stress disorder: specificity of response and effects of psychotherapy. Psychosom Med 2006, 68: 33-40.

Lowry MT, Gormley GJ, Reder AT. Imune function, glucocorticoide receptor regulation and depression. In: Press APA, editor. depressive disorder and imunity. Washington DC. 1989.

Machin D, Campbell M, Fayers P, Pinol A. Sample Size Tables for Clinical Studies. Malden, MA: Blackwell Science. 1997.

Maier SF, Amat J, Baratta MV, Paul E, Watkins LR. Behavioral control, the medial prefrontal cortex, and resilience. Dialogues Clin Neurosci 2006. 8: 397-406.

Maier SF, Seligman MEP. Learned helplessness: theory and evidence. J Exp Psychol 1976. I: 3-46.

McNair DM, Lorr M, Droppleman LF. Manual for the Profile of Mood States. San Diego: Educational and Industrial Testing Service. 1988.

Michael J. Implications and refinements of the establishing operation concept. Journal of Applied Behavior Analysis 2000. 33: 401-10.

Michaud CM, Murray CJ, Bloom BR. Burden of disease--implications for future research. Jama 2001. 285: 535-9.

Miller HE, Deakin JF, Anderson IM. Effect of acute tryptophan depletion on CO2-induced anxiety in patients with panic disorder and normal volunteers. Br J Psychiatry 2000. 176: 182-8.

Monteiro-dos-Santos PC, Graeff FG, dos-Santos JE, Ribeiro RP, Guimaraes FS, Zuardi AW. Effects of tryptophan depletion on anxiety induced by simulated public speaking. Braz J Med Biol Res 2000. 33: 581-7.

Moreau JL, Jenck F, Martin JR, Perrin S, Haefely WE. Effects of repeated mild stress and two antidepressant treatments on the behavioral response to 5HT1C receptor activation in rats. Psychopharmacology (Berl) 1993. 110: 140-4.

Morgan WW, Rudeen PK, Pfeil KA. Effect of immobilization stress on serotonin content and turnover in regions of the rat brain. Life Sci 1975. 17: 143-50.

Nalivaiko E. 5-HT(1A) receptors in stress-induced cardiac changes: a possible link between mental and cardiac disorders. Clin Exp Pharmacol Physiol 2006. 33: 1259-64.

Nelson DL, Cox MM. Amino acid oxidation and the production of urea. In: Nelson DL e Cox MM, editors. Lehninger Principles fo Biochemistry. New York: W. H. Freeman and Company. 2004: 656-89.

Nutt DJ. Biological aspects of anxiety. International Symposium of Anxiety. São Paulo, Brazil. 2008.

Nutt DJ, Glue P, Lawson C, Wilson S. Flumazenil provocation of panic attacks. Evidence for altered benzodiazepine receptor sensitivity in panic disorder. Arch Gen Psychiatry 1990. 47: 917-25.

O'Donnell ML, Creamer M, Pattison P. Posttraumatic stress disorder and depression following trauma: understanding comorbidity. Am J Psychiatry 2004. 161: 1390-6.

Owens MJ. Molecular and cellular mechanisms of antidepressant drugs. Depress Anxiety 1996. 4: 153-9.

Parent M, Bush D, Rauw G, Master S, Vaccarino F, Baker G. Analysis of amino acids and catecholamines, 5-hydroxytryptamine and their metabolites in brain areas in the rat using in vivo microdialysis. Methods 2001. 23: 11-20.

Partridge WM, Oldendorf WH. Kinetic analysis of blood-brain barrier transport of amino acids. Biochim Biophys Acta 1075. 401: 128-36.

Passchier J, van Waarde A. Visualisation of serotonin-1A (5-HT1A) receptors in the central nervous system. Eur J Nucl Med 2001. 28: 113-29.

Pitman RK, Orr SP, Forgue DF, Altman B, de Jong JB, Herz LR. Psychophysiologic responses to combat imagery of Vietnam veterans with posttraumatic stress disorder versus other anxiety disorders. J Abnorm Psychol 1990. 99: 49-54.

Pitman RK, Orr SP, Forgue DF, de Jong JB, Claiborn JM. Psychophysiologic assessment of posttraumatic stress disorder imagery in Vietnam combat veterans. Arch Gen Psychiatry 1987. 44: 970-5.

Price LH, Malison RT, McDougle CJ, McCance-Katz EF, Owen KR, Heninger GR. Neurobiology of tryptophan depletion in depression: effects of m-chlorophenylpiperazine (mCPP). Neuropsychopharmacology 1997. 17: 342-50.

Price LH, Malison RT, McDougle CJ, Pelton GH, Heninger GR. The neurobiology of tryptophan depletion in depression: effects of intravenous tryptophan infusion. Biol Psychiatry 1998. 43: 339-47.

Reilly JG, McTavish SF, Young AH. Rapid depletion of plasma tryptophan: a review of studies and experimental methodology. J Psychopharmacol 1997. 11: 381-92.

Richell RA, Deakin JF, Anderson IM. Effect of acute tryptophan depletion on the response to controllable and uncontrollable noise stress. Biol Psychiatry 2005. 57: 295-300.

Ruggiero KJ, Del Ben K, Scotti JR, Rabalais AE. Psychometric properties of the PTSD Checklist-Civilian Version. J Trauma Stress 2003. 16: 495-502.

Schruers K, Klaassen T, Pols H, Overbeek T, Deutz NE, Griez E. Effects of tryptophan depletion on carbon dioxide provoked panic in panic disorder patients. Psychiatry Res 2000. 93: 179-87.

Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. J Clin Psychiatry 1998. 59 Suppl 20: 22-33;quiz 34-57.

Smeraldi E, Diaferia G, Erzegovesi S, Lucca A, Bellodi L, Moja EA.

Tryptophan depletion in obsessive-compulsive patients. Biol Psychiatry 1996.

40: 398-402.

Smith KA, Fairburn CG, Cowen PJ. Relapse of depression after rapid depletion of tryptophan. Lancet 1997. 349: 915-9.

Smith KA, Fairburn CG, Cowen PJ. Symptomatic relapse in bulimia nervosa following acute tryptophan depletion. Arch Gen Psychiatry 1999. 56: 171-6.

Southwick SM, Krystal JH, Bremner JD, Morgan CA, 3rd, Nicolaou AL, Nagy LM, Johnson DR, Heninger GR, Charney DS. Noradrenergic and serotonergic function in posttraumatic stress disorder. Arch Gen Psychiatry 1997. 54: 749-58.

Spielberger CD, Gorsuch RI, Lushene RE, editors. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. Palo Alto, California: Consulting Psychologists Press. 1970.

Stein DJ, Ipser JC, Seedat S. Pharmacotherapy for post traumatic stress disorder (PTSD). Cochrane Database Syst Rev 2006: CD002795.

Sundin EC, Horowitz MJ. Impact of Event Scale: psychometric properties. Br J Psychiatry 2002. 180: 205-9.

Tanaka M, Kohno Y, Nakagawa R, Nishikawa T, Tsuda A, Nagasaki N. Immobilization stress increases serotonin turnover in the extended brain regions in the rat. Kurume Med J 1983. 30: 35-43.

Tyrka AR, Carpenter LL, McDougle CJ, Kirwin PD, Owens MJ, Nemeroff CB, Strong DR, Price LH. Increased cerebrospinal fluid corticotropin-releasing factor concentrations during tryptophan depletion in healthy adults. Biol Psychiatry 2004. 56: 531-4.

Voderholzer U, Hornyak M, Thiel B, Huwig-Poppe C, Kiemen A, Konig A, Backhaus J, Riemann D, Berger M, Hohagen F. Impact of experimentally induced serotonin deficiency by tryptophan depletion on sleep EEG in healthy subjects. Neuropsychopharmacology 1998. 18: 112-24.

Williams WA, Shoaf SE, Hommer D, Rawlings R, Linnoila M. Effects of acute tryptophan depletion on plasma and cerebrospinal fluid tryptophan and 5-hydroxyindoleacetic acid in normal volunteers. J Neurochem 1999. 72: 1641-7.

Yehuda R, Antelman SM. Criteria for rationally evaluating animal models of posttraumatic stress disorder. Biol Psychiatry 1993. 33: 479-86.

Young SN, Smith SE, Pihl RO, Ervin FR. Tryptophan depletion causes a rapid lowering of mood in normal males. Psychopharmacology (Berl) 1985. 87: 173-7.

Zar JH. Biostatistical Analysis. Englewood Cliffs, New Jersey: Prentice-Hall. 1984.