



UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CAMPUS I
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE PSICOLOGIA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM PSICOLOGIA

PABLO DAVID QUEIROZ DE BARROS

DEPLEÇÃO AGUDA DE TRIPTOFANO: ASPECTOS VOLITIVOS

CAMPINA GRANDE – PB
2014

PABLO DAVID QUEIROZ DE BARROS

DEPLEÇÃO AGUDA DE TRIPTOFANO: ASPECTOS VOLITIVOS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Psicologia da Universidade Estadual da Paraíba, em cumprimento à exigência para obtenção do grau de Formação em Psicologia.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Karla Carolina Silveira Ribeiro

CAMPINA GRANDE – PB
2014

É expressamente proibida a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano da dissertação.

B277d Barros, Pablo David Queiroz de.
Depleção aguda de triptofano [manuscrito] : aspectos volitivos
/ Pablo David Queiroz de Barros. - 2014.
31 p.

Digitado.
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Psicologia) -
Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e
da Saúde, 2014.
"Orientação: Profa. Dra. Karla Carolina Silveira Ribeiro,
Departamento de Psicologia".

1. Serotonina. 2. Comportamento humano. 3. Volição. I.
Título.

21. ed. CDD 150.194

PABLO DAVID QUEIROZ DE BARROS

DEPLEÇÃO AGUDA DE TRIPTOFANO: ASPECTOS VOLITIVOS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Psicologia da Universidade Estadual da Paraíba, em cumprimento à exigência para obtenção do grau de Formação em Psicologia.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Karla Carolina Silveira Ribeiro

Aprovado em: 23 / 07 / 2014 .

Karla Carolina Silveira Ribeiro
Profa. Dra. Karla Carolina Silveira Ribeiro/ UEPB
Orientadora

PI morais
Prof. Ms. José Roniere Morais Batista/ UEPB
Examinador

Lorena Bandeira da Silva
Profa. Lorena Bandeira da Silva/ UEPB
Examinadora

RESUMO

DE BARROS, Pablo D. Q.. **Depleção Aguda de Triptofano: Aspectos Volitivos.** (Monografia). 2014. Departamento de Psicologia. CCBS/UEPB, Campina Grande-PB

A literatura das ciências da mente e do comportamento carece de alguma revisão sobre o efeito da serotonina na volição, um importante domínio da experiência e do comportamento que diz respeito ao controle um indivíduo pode exercer sobre a própria conduta, isto é, sua aptidão para atenuar, inibir ou ativar suas próprias repostas diante de estimulação endógena ou exógena. O presente trabalho é uma revisão narrativa, assistemática, de catorze trabalhos que abordaram os efeitos da depleção aguda de triptofano sobre aspectos volitivos como o controle inibitório, a impulsividade, a inibição induzida por punição, entre outros. A pesquisa ainda é incipiente, com resultados controversos e pouca variação metodológica, mas algumas questões já começam a ser esclarecidas. Tais conclusões tem implicações diretas para todos os campos em que é necessário o discernimento sobre a automaticidade e o caráter voluntário da conduta humana.

Palavras-chave: Serotonina. Depleção Aguda de Triptofano. Volição. Comportamento.

ABSTRACT

DE BARROS, Pablo D. Q.. **Depleção Aguda de Triptofano: Aspectos Volitivos.** (Monografia). 2014. Departamento de Psicologia. CCBS/UEPB, Campina Grande-PB

The literature of the mind and behavioral sciences lacks some review on the interface of serotonin and volition, an important area of experience and behavior associated with the control an individual can exert on its own behavior, i.e., its ability to attenuate, inhibit or activate responses from endogenous or exogenous sources. The present work is a narrative, asystematic review of fourteen papers concerning the effects of acute tryptophan depletion on volitional aspects such as inhibitory control, impulsivity, inhibition induced by punishment, and others. The research is still in its infancy, with controversial results and little methodological variation, but some issues have begun to be clarified. These findings have direct implications for all fields where discernment about automaticity and voluntary nature of human conduct is necessary.

Keywords: Serotonin. Acute Tryptophan Depletion. Volition. Behavior.

SUMÁRIO

1. Introdução.....	07
2. Volição – construto derivado.....	09
3. Do Triptofano à Serotonina.....	10
4. Diferenças entre os métodos de redução de serotonina central.....	11
5. Triptofano no cérebro e no comportamento: evidências baseadas em DAT.....	13
5.1. Efeitos neurobiológicos.....	13
5.2. Efeitos sobre a cognição.....	14
5.3. Efeitos sobre patologias e sintomas psiquiátricos.....	16
5.4. Efeitos sobre o humor e sobre o sono.....	16
6. Efeitos de DAT sobre aspectos volitivos.....	17
7. Conclusão.....	23
8. Referências.....	25

1. Introdução

Este trabalho tem como objetivo examinar a literatura experimental sobre o papel do sistema serotoninérgico cerebral na regulação volitiva do comportamento. É claro que os neurotransmissores também estão envolvidos na sinalização bioquímica correlata a estados mentais como o humor, as emoções, os diferentes processos cognitivos experiências sensoriais, como a dor, as alucinações e ilusões perceptuais, além de participarem da regulação do ciclo sono-vigília e outros ritmos circadianos (MEYER; QUENZER, 2005). De fato, há inúmeros trabalhos esclarecendo a modulação que a serotonina, em particular, exerce sobre eles (MÜLLER; JACOBS, 2010). A literatura, todavia, carece de alguma revisão sobre o efeito da serotonina na volição. Este aspecto da homeostase e do comportamento dos organismos diz respeito ao controle que um indivíduo tem sobre a própria conduta, isto é, sua aptidão para atenuar, inibir ou ativar suas próprias repostas diante de estimulação endógena ou exógena (FILEVICH, KÜHN; HAGGARD, 2013; HAGGARD; LAU, 2013; HUIT; CAIN, 2005).

Uma compreensão volitiva do comportamento é especialmente importante, entre outras razões, para o estudo dos sintomas “automáticos”, ou seja, as compulsões, as obsessões, as estereotípias, e também de síndromes como as adições a substâncias ou a hábitos, como o jogo patológico, compulsões sexuais, alimentares, etc (FONTENELLE; MENDLOWICZ; VERSIANI, 2005). Nestes casos o controle volitivo do paciente está claramente restrito e sua motivação é fortemente orientada pelos estímulos associados com a experiência patológica (MÜLLER et al, 2011). Temos aqui uma primeira justificativa para o presente estudo.

Também a impulsividade (desinibição de resposta), elemento comumente estudado nas pesquisas sobre emoção, personalidade e criminologia, pode ser incluída nos domínios da volição (HERSHBERGER, 1989). Portanto recebe a contribuição da perspectiva psicobiológica oferecida pelos estudos de depleção aqui visados. A impulsividade não é, entretanto, necessariamente patológica, já que sua manifestação não representa critério exclusivo e decisivo para diagnóstico. Por exemplo, a tomada de decisões sob estresse tende a ser impulsiva (STARCKE; BRAND, 2012), o que não indica que o decisor sofra de patologia médica ou psiquiátrica que demande tratamento. Entretanto sabe-se que a emissão persistente de condutas impulsivas pode interferir com interações sociais, na composição e (dis)regulação da personalidade, na capacidade de ajustamento e mesmo no aprendizado e no desempenho

cognitivo. Ora, é razoável supor que todos esses aspectos estão relacionadas ao bem-estar e à saúde do indivíduo e com sua capacidade de manifestar comportamentos pró-sociais relevantes a vida coletiva. Aqui está um segundo ponto que justifica o presente trabalho, dado que a compreensão da impulsividade, por exemplo, pode colaborar com a criação de métodos que visem o seu manejo, seja em contextos clínicos, pedagógico-escolares, em intervenções sócio-comunitárias, etc.

Ademais, compreender o papel da atividade serotoninérgica é de particular interesse para a pesquisa neuropsicofarmacológica básica e para o uso clínico de psicofármacos concebidos para atuar no sistema serotoninérgico, a exemplo dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) e de estabilizadores de humor, como o lítio. Portanto, o presente trabalho também se aplica, ainda que de modo limitado, à compreensão de alguns efeitos terapêuticos e adversos das drogas serotoninérgicas, já que tais drogas corrigiriam situações em que a serotonina parece estar criticamente prejudicada, ou seja, ajustariam “depleções espontâneas” desse neurotransmissor.

O presente trabalho é uma revisão narrativa, isto é, uma modalidade de compilação de evidências que não utiliza diretrizes formais presentes na revisão sistemática (GARG; HACKHAM; TONELLI, 2008). Ou seja, na revisão narrativa não há um protocolo explícito para busca das publicações nas bases de dados, como ocorre no modelo sistemático. No presente caso os estudos incluídos foram obtidos por buscas livres exaustivas em diferentes bases de dados (PubMed, Scopus, Medline, Web of Science, Gale, PLoS), acessadas pela plataforma de periódicos da Capes na internet. Foram utilizados termos como "TRYPTOPHAN DEPLETION" ou "SEROTONIN DEPLETION" conjugados com o termos "VOLITION" ou "INHIBITION" para a busca. Retornaram 14 entradas, datadas do período entre 1998-2014, que serão examinados uma vez que utilizaram o método dietético de Depleção Aguda de Triptofano (DAT) para esclarecer efeitos sobre a impulsividade, o controle inibitório e a desinibição. Estes fenômenos esclarecem aspectos da volição (HERSHBERGER, 1989). Outras variáveis frequentemente consideradas nos estudos foram o polimorfismo para transporte de serotonina, o sexo do indivíduo e seu grau de parentesco com indivíduos afetados por certas patologias em que a serotonina parece ser crítica (e.g. depressão, alcoolismo).

O interesse pela DAT está relacionado a sua importância como metodologia disseminada, passível de ser aplicada a participantes humanos conforme parâmetros éticos,

com efeitos plenamente reversíveis (MENDELSON; RIEDEL; SAMBETH, 2009; YOUNG, 2013) e de relativa simplicidade técnica comparada aos métodos farmacológicos de depleção, além de ser versátil na compreensão da modulação serotoninérgica do comportamento. Os estudos baseados em métodos de depleção por PCPA (paraclorofenilalanina) e pela neurotoxina 5,7-DHT não serão considerados. Os métodos de depleção dietética combinada ou simultânea (MATRENZA et al, 2004) por focarem em outros sistemas além do serotoninérgico, também estão excluídos.

2. Volição – construto derivado

Segundo Zhu (2004) a pesquisa experimental e a elaboração de teorias e aplicações sobre volição estão chegando a sua “Idade de Ouro”, depois de uma estagnação que durou aproximadamente 20 anos, até a década de 1990. Em parte o declínio da pesquisa pode ser explicado pela ausência de consenso sobre conceitos operacionais, isto é, conceitos que fizessem referência a entidades empíricas claras, uma vez que um problema central para qualquer ciência é a mensuração, o conhecimento de objetos e eventos através de números ou variáveis. A mensuração não precisa ser direta, caso contrário a Astronomia, a Paleontologia, diversos ramos da Física, a Arqueologia, Neurociência, a Biologia Evolutiva ou mesmo a Psicologia nunca se teriam feito científicas, uma vez que parte de seus “objetos de estudo” não são diretamente observáveis/mensuráveis, mas são construtos relacionados a medições de certas grandezas observáveis (MICHELL, 2002).

O âmbito da volição, por seu turno, está relacionado com a capacidade de controle (HECKHAUSEN; HECKHAUSEN, 2008; HERSHBERGER, 1989) que o indivíduo tem de sua experiência mental, de sua conduta motora e até mesmo de sua atividade autonômica, como ocorre, por exemplo, em mergulhadores que ajustam voluntariamente sua frequência cardíaca. A questão do automatismo e da voluntariedade do comportamento e dos processos mentais é, portanto, um ponto central para a investigação do funcionamento humano em muitas áreas, como nos esportes, no desenvolvimento humano, na saúde, na esfera jurídica, no trabalho e na educação, para citar alguns exemplos. Em todos esses campos, as diferentes culturas estimulam os indivíduos a expressar certos comportamentos e inibir outros tipos, influenciando assim a capacidade de controle volitivo das pessoas.

Em função de distintas variedades teóricas criadas para explicar e prever a capacidade de controle sobre a conduta em humanos e demais espécies a pesquisa empírica utiliza uma gama de variáveis-critério, as quais servem como indicadores da volição

(HECKHAUSEN; HECKHAUSEN, 2008). Nas pesquisas aqui revisadas, variáveis indicadoras de volição abordadas foram: controle inibitório, impulsividade, desinibição de resposta, inibição de resposta, inibição motora, inibição induzida por punição, iniciação de resposta, sensibilidade a conseqüências, entre outros.

Devido a variações teóricas há também uma multiplicidade terminológica, de modo que nem sempre dois pesquisadores consideram um mesmo conceito como indicador ou volitivo (ZHU, 2004; HECKHAUSEN; HECKHAUSEN, 2008). Em sua monografia, Zhu (2004) revisa vários conceitos correntemente utilizados na pesquisa psicobiológica da volição. O presente trabalho não pretende abordar todos esses conceitos e teorias, sejam do, mas tão somente esclarecer aqueles conceitos adotados pela literatura a ser revisada, na medida em que isto permita ao leitor acompanhar a discussão e o significado de cada achado.

Aos interessados por uma visão mais compreensiva dos conceitos básicos deste campo recomenda-se a leitura dos manuais de referência e artigos de revisão, a exemplo dos trabalhos introdutórios abrangentes (HAGGARD; LAU, 2013; HERSHBERGER, 1989; ZHU, 2004).

Infelizmente, sobre volição em geral são escassas as obras de referência atuais em língua portuguesa, sendo exceções os trabalhos em que o tema é secundário (ABREU, 1999). Uma busca pelo termo “VOLIÇÃO” na base de dados *Scielo*, que compila publicações em língua portuguesa, retornou apenas um resultado relevante produzido por autores lusófonos (TAVARES; GENTIL, 2007), e mesmo este está escrito em inglês. Um maior número de resultados (45), contudo, foi obtido na busca pelo termo “IMPULSIVIDADE”, que é possivelmente um dos aspectos mais estudados da volição.

3. Do Triptofano à Serotonina

O triptofano é um dos nove aminoácidos considerados essenciais para humanos, ou seja, deve ser obtido pela dieta pois não existe processo que resulte em sua biossíntese. A formação de niacina ("vitamina" B3 ou PP) e da serotonina utilizam o triptofano como matéria-prima básica (MULLER; JACOBS, 2010).

A serotonina, também chamada de 5-hidroxitriptamina (abreviado: 5-HT), é uma monoamina sintetizada pela ação inicial da enzima triptofano-hidroxilase. Esta enzima converte o triptofano em 5-HTP, sendo este finalmente convertido em 5-HT (serotonina) por ação da descarboxilase de aminoácido aromático (AADC) (MEYER; QUENZER, 2005).

Meyer & Quenzer (2005) consideram que os dez anos seguintes a 1990 poderiam ser chamados "Década da Serotonina" para a Psicofarmacologia, dada a profusão de estudos que consideram esse neurotransmissor um fator relevante em várias perturbações, como depressão, obesidade, ansiedade, agressividade patológica e drogadição, entre outras. A serotonina está envolvida na regulação da ritmicidade circadiana, exerce modulação neuroendócrina, regula a ingestão de alimento e o comportamento de forrageio, para mencionar uns poucos aspectos (MULLER; JACOBS, 2010).

A síntese de serotonina tem como um de seus pré-requisitos o transporte do triptofano, o qual deve ultrapassar a barreira hematoencefálica, tornando-se assim biodisponível para a ação das enzimas supracitadas (triptofano-hidroxilase e AADC). É comum que os aminoácidos aumentem seus níveis séricos após a digestão de proteínas. Entretanto existe uma competição entre aminoácidos para cruzar a barreira hematoencefálica através de um sistema transportador único, o que afeta a biodisponibilidade do triptofano e, conseqüentemente, da serotonina (FERNSTROM, 2013). Esses aminoácidos competidores são conhecidos como LNAA (*large neutral amino acids*) e incluem o triptofano, a tirosina, a fenilalanina e os aminoácidos de cadeia ramificada (BCAA, em inglês), a leucina, a valina e a isoleucina. A razão entre o triptofano e os demais LNAA (razão Trp/LNAA) correlaciona-se positivamente com o montante de 5-HT formado (FERNSTROM; WURTMAN, 1972; FEURTÉ et al, 2001).

É propriamente sobre esse aspecto da distribuição e transporte competitivo de aminoácidos que o método da Depleção Aguda de Triptofano (DAT) incide (YOUNG, 2013). Ministra-se ao participante um coquetel dos aminoácidos LNAA sem triptofano (Trp), o que reduz significativamente o transporte Trp e a conseqüente síntese de serotonina.

Além da razão Trp/LNAA, o montante relativo de triptofano que cruza a barreira hematoencefálica pode ser influenciado por outros fatores, como o índice glicêmico e a carga glicêmica da refeição ingerida, fato que explica em alguma medida a sonolência pós-prandial e os efeitos facilitadores de carboidratos sobre a indução do sono.

4. Diferenças entre os métodos de redução de serotonina central

Há diferentes métodos para reduzir a síntese de serotonina central. Para esclarecer os procedimentos adotados nos estudos que serão revisados procederemos com uma breve

distinção das diferentes técnicas. Recorde-se que apenas os estudos baseados em DAT foram incluídos.

1) *Restrição dietética de triptofano*: do ponto de vista ético não é aplicável a humanos, porque envolve risco de pelagra (da avitaminose por carência de niacina), com danos potencialmente irreversíveis (YOUNG, 2013). Baixas na serotonina também têm efeitos disruptivos sobre o sono e podem ser um fator no comportamento suicida. Em roedores pratica-se métodos de restrição crônica e subcrônica. Em ambos os casos os animais ingerem triptofano, mas em quantidades muito discretas, uma fração do que seria ingerido numa dieta típica (FRANKLIN et al, 2012).

2) *Depleções farmacológicas*: Utiliza drogas que têm afinidade seletiva pelos neurônios serotoninérgicos: A) Paraclorofenilalanina (PCPA): pode resultar em depleção de até 90% do conteúdo de 5-HT central. Decorre da inibição irreversível da enzima triptofano-hidroxilase. A depleção por PCPA também afeta níveis de norepinefrina no hipocampo e reduz a neurogênese nessa estrutura; B) 5,7-dihidroxitriptamina (5,7-DHT): trata-se de uma neurotoxina captada seletivamente por neurônios serotoninérgicos (SINHABABU; BORCHARDT, 1988). Tem efeitos neurodegenerativos.

3) *Depleção Aguda de Triptofano (DAT)*, também chamada *depleção rápida*. Pode ser efetuada por três meios: A) *coquetel de aminoácidos sem triptofano*: método criado por Biggio et al (1974, apud YOUNG, 2013) e aplicado pela primeira vez em humanos por Concu et al (1977, apud YOUNG, 2013). É considerado o procedimento-padrão na maior parte dos estudos de DAT (YOUNG, 2013); B) *Gelatina hidrolisada*: técnica sugerida por Lieben et al (2004), utiliza uma mistura de gelatina com carboidrato (maltodextrina) para induzir depleção, alcançando níveis de redução central de 5-HT da ordem de 40-45% (ver também EVERS et al, 2005). A gelatina possui um aminograma sem triptofano, daí a proposta de sua aplicabilidade como indutor de DAT. Entretanto, tal aminograma é significativamente diverso daquele utilizado nas misturas-padrão para DAT tradicionais, abundando, por exemplo, em arginina, aminoácido precursor do óxido nítrico, gás que atua como neurotransmissor, podendo ser variável de confusão em estudos visando a serotonina (VAN DONKELAAR et al, 2011; LIU et al, 2013) ; C) *Glicomacropéptídeo (GMP)*: proteína extraída do soro de leite, foi sugerida por Badawy (2013) como base para formulações úteis em estudos de DAT e de depleção de dopamina. O autor sugere ainda que uma dessas formulações presta-se como abordagem nutricional de sintomas maníacos e psicóticos. Entretanto, o estabelecimento de

um consenso sobre o uso de formulações baseadas em GMP para pesquisa ou terapêutica ainda está sendo debatido (BADAWY, 2013; YOUNG, 2013).

5. Triptofano no cérebro e no comportamento: evidências baseadas em DAT

Esta seção não será exaustiva, tendo apenas caráter extensivo, ou seja, visa a uma breve descrição panorâmica de alguns achados da investigação por DAT. São abordados estudos de quatro áreas das ciências do cérebro, da mente e do comportamento. Cada uma de tais áreas intitula uma das sub-seções seguintes.

5.1. Efeitos neurobiológicos

Uma primeira linha de investigações diz respeito aos *efeitos neurobiológicos*. Compreende aqueles estudos que exploram como a DAT interage com variáveis bioquímicas, eletrofisiológicas, farmacológicas, neuroendócrinas e morfológicas. Ou seja, tais estudos não enfatizam modificações da experiência mental ou no desempenho comportamental dos sujeitos em testes, escalas padronizadas, etc. Essa linha de pesquisa atesta como a DAT reduz a concentração de 5-HT em todo o córtex e no hipocampo, mas não no striatum (ARDIS et al, 2009; BISKUP et al, 2012). Este último estudo verifica que a DAT não provoca alterações nos níveis cerebrais de noradrenalina e dopamina, duas outras aminas neurotransmissoras. Outros estudos encontraram reduções significativas no striatum (LIEBEN et al, 2004). Diferenças metodológicas podem explicar as discrepâncias.

Baixas nos níveis do ácido 5-hidróxiindoleacético (5-HIAA), um importante metabólito da serotonina também foram documentadas em estudos sobre o líquido cefalorraquidiano em humanos (CARPENTER et al, 1998; WILLIAMS et al, 1999; MORENO et al, 2000). Este achado favorece a hipótese de prejuízo da síntese de 5-HT por DAT.

Dois estudos verificaram como a DAT interage com níveis de BDNF, um tipo de neurotrofina, fator de plasticidade, sobrevivência, diferenciação e desenvolvimento de neurônios ao longo da vida de um indivíduo (HUANG; REICHARDT, 2001), implicado na preservação funcional e estrutural do sistema nervoso durante o envelhecimento, resistência a injúrias e importante fator da consolidação de memórias (BINDER; SCHARFMAN, 2004). O primeiro deles (CAHIR et al, 2008) não verificou haver diminuição das concentrações séricas e centrais de BDNF como função direta de DAT. Um segundo estudo (VAN DONKELAAR

et al, 2009) encontrou uma redução dessa neurotrofina no hipocampo e no córtex pré-frontal, mas indiretamente: efeito do estresse ligado ao procedimento experimental (em roedores), um achado importante para explicar déficits de memória nesses animais resultantes de DAT.

Praschak-Rieder et al (2005) investigaram o efeito da DAT sobre a possível existência de mudanças temporárias na densidade de transportadores de 5-HT em sujeitos humanos não-deprimidos, mas parentes de primeiro grau de pessoas com histórico depressivo, utilizando tomografia por emissão de pósitrons. O resultado foi negativo, o que mostra que não há aumento na disponibilidade de transportadores para compensar baixas de 5-HT provocadas pela DAT, ao menos em sujeitos saudáveis (PRASCHAK-RIEDER et al, 2005).

Este fato é importante, porque existem diferentes versões (polimorfismo) dos genes que codificam as proteínas transportadoras de 5-HT nas populações humanas (DAVID et al, 2005). Cada indivíduo de nossa espécie porta um tipo de transportador, mais ou menos eficiente no transporte de 5-HT pelas diferentes partes do encéfalo, o que pode indicar repercussões funcionais (afetando o comportamento, o desempenho e a experiência mental) e constitucionais (modulando o temperamento, estilo afetivo, personalidade, etc). Uma vez que o estudo citado evidencia que o transporte não se modifica adaptativamente em função de baixas de 5-HT é possível estudar como diferentes pessoas, estando hígdas ou afetadas por patologias, reagem à depleção de triptofano em função do genótipo que carregam, o que aliás já vem sendo feito (ROISER et al, 2006). Isto permitirá a detecção de vulnerabilidade para sintomas depressivos a partir de um simples exame genético. Outros estudos verificaram que a DAT altera propriedades eletrofisiológicas do córtex humano (KÄHKÖNEN et al, 2002; FUSAR-POLI et al, 2006).

5.2. Efeitos sobre a cognição

As linhas de pesquisa interessadas nos *efeitos cognitivos* subseqüentes à DAT foram apresentadas em revisão sistemática por Mendelsohn, Riedel e Sambeth (2009). Neste campo interessam as respostas dadas por sujeitos em tarefas que avaliam o desempenho psicomotor, a atenção e suas subfunções (sustentada, seletiva, dividida, alternância), diferentes formas de memória (implícita, explícita, de curto e longo prazo, semântica, episódica e de trabalho) e funções executivas, como o planejamento.

No que se refere a atenção, a maior parte dos estudos indica que a DAT não afeta o desempenho em tarefas de vigilância (atenção sustentada) em voluntários jovens, mas pode

prejudicá-la em idosos (MENDELSON; RIEDEL; SAMBETH, 2009). Entretanto, erros de falsos positivos (*commission errors*), que também são um índice de controle volitivo (responder quando o estímulo não é alvo), foram aumentados sob DAT (DOUGHERTY et al, 2007). A DAT parece não afetar o desempenho em tarefas de atenção seletiva visual (SOBCZAK et al, 2002; GALLAGHER et al, 2003), ou mesmo melhorá-lo (SCHMITT et al, 2000). Também o desempenho em tarefas de atenção dividida não parece ser afetado (SCHMITT et al, 2000; SOBCZAK et al, 2002).

A memória, sendo uma função cerebral composta de diferentes processos (aquisição, retenção/consolidação e recuperação) está particionada, isto é, parece haver diferentes sistemas mnêmicos no encéfalo, especializados em diferentes conteúdos e modos de recrutamento dos substratos anatómicos. Haveria portanto um sistema para registrar experiências de vida (memória autobiográfica), outro para registrar a ordem seqüencial de eventos (memória episódica), outro para lembranças de curto prazo, como a recordação da última frase dita por um interlocutor em uma conversa, entre outros (SQUIRE, 2004). Aliás, parte das evidências desse particionamento cerebral da memória vem de estudos neuropsicológicos clínicos, que mostram que os indivíduos lesionados ou afetados por demências não apresentam sempre um déficit global, mas tem suas memórias diferencialmente afetadas pela injúria ou pela patologia (WHITE, 2008). O paciente HM, exemplo clássico desse tipo de enfermo, não formava memórias explícitas, cumprimentando uma pesquisadora durante anos como se não tivessem encontrado no dia anterior, mas demonstrava aprendizado implícito, evidenciando memória procedural (SQUIRE, 2009).

Desses diferentes sistemas mnésicos, oito estudos focaram os efeitos de DAT sobre a memória episódica, sugerindo que a serotonina prejudica a recuperação protraída, mas não a recuperação imediata em tarefas para material verbal (SAMBETH et al, 2009). A memória semântica, relacionada com o manejo de informação conceitual/factual, parece não ser prejudicada por DAT, pelo menos em testes de fluência (MENDELSON; RIEDEL; SAMBETH, 2009). A memória de curto prazo e a memória de trabalho nas modalidades verbal e viso-espacial também parecem não ser afetadas pela DAT.

O desempenho das funções executivas também foi investigado sob DAT. Trata-se de um construto neuropsicológico referente aos modos como os indivíduos coordenam diferentes funções mentais simples para resolver problemas adaptativamente, através de processos como tomada de decisões, raciocínio, planejamento e controle da emissão de respostas irrelevantes

ao desempenho (HAMDAN; PEREIRA, 2009). Como as funções executivas estão muito provavelmente associadas com o córtex frontal e este é majoritariamente controlado pelo sistema dopaminérgico, não são esperados efeitos de DAT sobre tais funções, o que é consistentemente apontado pela literatura (MENDELSON; RIEDEL; SAMBETH, 2009).

5.3. Efeitos sobre patologias e sintomas psiquiátricos

Pode-se distinguir os efeitos da DAT sobre sintomas e sobre transtornos. Três revisões abordam a vastidão de estudos neste tópico. Van der Does (2001) aborda investigações do período 1980-1990 realizados em amostras de sujeitos com os seguintes diagnósticos: depressão (sintomáticos), depressão (em remissão), transtorno bipolar (em fase maníaca), transtorno afetivo sazonal, transtorno obsessivo-compulsivo, bulimia nervosa, esquizofrenia, autismo, transtorno dismórfico corporal, demência de Parkinson, síndrome de Gilles de la Tourette, dependência de cocaína e também na síndrome pré-menstrual. Todas estas condições são afetadas em alguma dimensão, seja incrementando sintomas existentes ou potenciando sintomas remitentes, como no caso da depressão, ou mesmo produzindo efeitos terapêuticos, como na diminuição da fissura por tomar a droga entre adictos a cocaína (SATEL et al, 1995).

Mesmo com a heterogeneidade de efeitos encontrados para as diversas variáveis estudadas sob DAT o *efeito de humor*, ou seja, a tendência a reportar rebaixamento de humor sob DAT, é uma das variáveis enfocadas com resultados mais consistente entre estudos, assim como a tendência para recaídas sintomáticas é prevalente nos estudos envolvendo sujeitos diagnosticados com transtornos de humor (VAN DER DOES, 2001).

As outras duas revisões contemplando este tópico (BELL; ABRAMS; NUTT, 2001; BELL; HOOD; NUTT, 2005) reiteram parte dos achados supracitados, ponderam sobre outros e ainda listam estudos envolvendo amostras de outras patologias, como o transtorno de ansiedade social, transtorno de pânico e anorexia. Também estudos sobre efeitos sobre sintomas típicos de transtornos alimentares, como a hiperfagia, “*binge eating*” e purgação compulsiva foram examinados (KAYE et al, 2000; KAYE et al, 2003). Na anorexia nervosa, por exemplo, foi identificado um efeito ansiolítico de DAT, potencialmente terapêutico (KAYE et al, 2003).

5.4. Efeitos sobre o humor e sobre o sono

Na meta-análise realizada por Ruhé et al (2007) baixas de humor foram reportadas por pacientes em remissão de depressão, pacientes em tratamento com antidepressivos e

participantes sadios mas com histórico familiar de depressão. Sujeitos sem familiares com histórico depressivo não reportaram baixas de humor seguintes à DAT, mostrando-se, portanto, "imunes" a DAT neste quesito.

Entre fatores de risco para baixas de humor em consequência de DAT estão sexo feminino, histórico de tratamento antidepressivo com substâncias moduladoras da resposta serotoninérgica e recorrência de episódios depressivos (BOOIJ et al, 2002).

No âmbito do sono, achados eletroencefalográficos indicam que a serotonina pode causar supressão de sono REM, algo comumente reportado ("não sonhar mais") por pacientes que fazem uso de antidepressivos ISRS (PACE-SCHOTT et al, 2001). Portanto, se a DAT reduz o montante de serotonina central, seriam esperadas modificações na arquitetura do sono no sentido da desinibição do sono REM após tal protocolo experimental, aumentando o percentual de sono REM e sua densidade, mas reduzindo sua latência. De fato, isto foi observado (BHATTI et al, 1998; VODEHOLZER et al, 1998; MOORE et al, 1998; EVANS et al, 2002; LANDHOLT et al, 2003; HAYNES et al, 2004). Em sujeitos com insônia primária, não foi observada diminuição da latência para sono REM, mas houve aumento de sua densidade (RIEMANN et al, 2002).

6. Efeitos de DAT sobre aspectos volitivos

Os efeitos de DAT sobre diferentes aspectos volitivos serão a seguir examinados. Os estudos aparecerão na ordem cronológica em que foram publicados.

LeMarquand et al (1998) investigaram o efeito de DAT sobre a desinibição em 38 adolescentes de 17 anos, do sexo masculino, selecionados entre 1037 jovens de um estudo longitudinal em que foram acompanhados desde os cinco anos de idade e cujos níveis de agressividade foram avaliados nas idades de 6, 10, 11 e 12 anos. Dois grupos foram formados com base no escore obtido em subescala do Social Behavior Questionnaire, com 18 jovens integrando o grupo "Stable aggressive - SA" (escores acima do percentil 70 nas 4 avaliações) e 20 participando do grupo "Nonaggressive - NA" (escores abaixo do percentil 65 nas avaliações).

Neste estudo *desinibição* foi considerada como uma das dimensões da impulsividade, sendo definida como persistência de respostas previamente associadas com punição ou perda de potenciais recompensas, o que foi medido pelo número de erros falsos positivos na tarefa "Go/No-Go", a ser realizada em condições de depleção (mistura sem triptofano) e repleção

(mistura com triptofano). A mistura de aminoácidos indutora de DAT reduziu os níveis séricos de triptofano em 81% entre os grupos. Os voluntários do grupo AS cometeram um significativamente maior número de erros falsos positivos em quatro variações da tarefa também administradas ao grupo NA. Os autores avaliam que este padrão de resultados (maior número de erros de falsos positivos) foi observado em estudos envolvendo psicopatas encarcerados, jovens em situação de delinquência, crianças com TDAH e indivíduos extrovertidos. Há, portanto, um efeito do tipo de grupo (SA x NA) sobre a desinibição, mas não houve efeito de DAT sobre a desinibição, isto é: os dois grupos não foram significativamente mais desinibidos em depleção do que em situação de repleção. Os autores concluem que este resultado pode ser devido a efeito de teto.

LeMarquand e colaboradores (1999) testaram a hipótese de que adultos jovens do sexo masculino com histórico familiar de alcoolismo paterno multigeracional demonstrariam maiores níveis de desinibição após DAT. O desenho experimental foi duplo-cego, comparado a placebo e entre sujeitos. Dezoito jovens não-consumidores de álcool, mas com pais e avós paternos consumidores, compuseram um dos grupos (G1). O outro grupo (G2) foi formado com 13 participantes não-consumidores de álcool e sem pais e/ou avós paternos consumidores. Cada um destes grupos teve um grupo de controle. Um dos controles (G3, n=11) tinha histórico familiar de alcoolismo nos mesmos termos de G1 e lhe serviu de comparação. O outro controle (G4, n=18) espelhava o perfil de G2. O paradigma “Go/No-Go” foi aplicado também neste estudo para acessar a impulsividade através do número de erros de falsos positivos, juntamente com a tarefa de Taylor modificada, esta para avaliar níveis de agressividade. Os grupos controles tomaram um coquetel *com* triptofano. A diminuição dos níveis séricos de triptofano foi de 89% entre os grupos, na situação de depleção. A DAT não incrementou respostas agressivas na tarefa de Taylor. Mas houve evidências de que os grupos G1 e G3 apresentam respostas significativamente mais agressivas. Neste estudo a DAT implicou um maior número de erros de falsos positivos, o que suporta a hipótese de que problemas no funcionamento serotoninérgico afetam a impulsividade neste tipo de população.

Petrakis et al (2001) investigaram se a DAT poderia ser um meio de diminuir a fissura induzida por pistas (*cue-induced craving*) em alcoolistas abstinentes, após 1-3 meses do período de desintoxicação. A fissura é aqui o aspecto da volição afetado. Ela consiste em um grande impulso para tomar a droga. Sua ocorrência indica uma baixa capacidade de regular emoções ante a estímulos associadas com a droga (JOHNSON, 2013). Foram selecionados 16 voluntários que seriam expostos a três sessões de indução de fissura, separadas temporalmente

por um semana. Duas delas seriam realizadas sob placebo, outra com coquetel para DAT, todas apresentadas num esquema duplo-cego randomizado. Os participantes deveriam responder antes e após a prova de exposição ao *Tiffany Craving Questionnaire*, instrumento avaliativo da fissura. Os autores chegaram a duas conclusões: 1. Não houve efeito significativo de DAT sobre o auto-relato de fissuras; 2. As pistas eram efetivas na eliciação de fissuras. Os autores concluem que a probabilidade de recaídas na dependência de etanol não é afetada pela serotonina, o que se ajusta ao fato de as drogas agonistas serotoninérgicas serem de pouca utilidade no tratamento do alcoolismo.

Petrakis et al (2002), estudando a influência de DAT no montante de etanol consumido por alcoolistas que não buscam tratamento chegaram a conclusões semelhantes de que a DAT não afetava medidas de fissura, e também de que não interfere na auto-administração de álcool ou em sintomas de intoxicação (embriaguez). Os níveis de fissura relatada se correlacionaram positivamente com o montante de álcool ingerido.

Walderhaug et al (2002) avaliaram o efeito de DAT na Tarefa de Desempenho Contínuo sobre Pares Idênticos (Continuous Performance Test – Identical Pairs) em uma amostra composta de 24 jovens adultos do sexo masculino (média etária = 25) recrutados entre estudantes universitários. A tarefa avalia impulsividade através da medida de falsos positivos, com a diferença de que o sujeito deve responder rápida e acuradamente quando aparecem numa tela pares de estímulos idênticos, alguns deles no modo visuo-espacial (figuras complexas resistentes a rotulagem verbal) e outros sendo números (modo numérico). A DAT reduziu o triptofano sérico em 85% entre os sujeitos. Sob depleção os alarmes falsos aumentaram significativamente, para os modos visuo-espacial e numérico, mas o tempo de resposta aumentou apenas para o primeiro modo, indicando, segundo os autores, que a DAT afeta a capacidade de discriminar entre formas, mas não entre números (que podem ser considerados estímulos verbais). Esta menor capacidade discriminativa já havia sido demonstrada em pacientes deprimidos. Portanto também neste grupo de sujeitos a DAT incrementa a impulsividade, sugerindo que o sistema serotoninérgico está envolvido na perda de discriminação para estímulos complexos típica do comportamento impulsivo.

Crean, Richard e de Wit (2002) investigaram efeitos de DAT em duas tarefas indicadoras da impulsividade em 40 sujeitos do sexo masculino, metade dos quais tiveram um pai alcoolista. O estudo foi realizado em duas sessões, uma sob DAT outra com coquetel placebo, nas quais foram aplicadas as tarefas *Stop Task* e a *Delay Discounting Task*. Na

primeira tarefa são computados os intervalos que sujeito leva para inibir uma resposta a um estímulo-alvo após ouvir um tom. A segunda foi concebida para medir preferências por recompensas menores mas imediatas, o que parece ser o perfil decisional de respostas impulsivas. Trata-se do aspecto volitivo chamado sensibilidade a consequências. A hipótese do estudo era de que os indivíduos com histórico familiar de alcoolismo paterno dariam respostas mais impulsivas sob DAT. Houve um apoio parcial a esta hipótese, registrado apenas na *Stop Task*, que avalia a capacidade de inibir respostas pré-ativadas (*prepotent responses*), aquelas em que o indivíduo havia iniciado a ação quando recebe sinal para não emití-la. Este é o primeiro achado a verificar que a serotonina está envolvida com certos aspectos do controle volitivo e não com a volição como um todo, pelo menos entre parentes de alcoolistas. Estes indivíduos parecem ter mais dificuldade para inibir respostas já iniciadas e a serotonina medeia tal aptidão, concluem os autores.

Rubia et al (2005) decidiram investigar o padrão de ativação cerebral implicada na tarefa “Go/No-Go” sob DAT em nove sujeitos através de ressonância magnética funcional. A ATD não afetou significativamente a performance inibitória (respostas corretas a “No-Go”), mesmo com níveis séricos de triptofano reduzidos em 80% entre os sujeitos. Mas, durante a tarefa mencionada, a DAT reduziu significativamente a ativação do córtex prefrontal orbito-inferior direito (CPOID) e aumentou as ativações dos córtex temporal nas porções medial e superior. Os autores reconhecem que a pequena amostra pode ter mascarado efeitos da DAT sobre a inibição. A ativação dos lobos temporais é associada com o aumento da atenção seletiva. A baixa na atividade do CPOID foi considerada evidência a somar de que a estruturas frontais do encéfalo são moduladas por 5-HT.

Clark et al (2005) argumentam que embora já esteja bem estabelecido o papel que 5-HT tem sobre o controle inibitório em certas patologias ou em indivíduos pertencentes a grupos de risco genético (parentes de primeiro grau de indivíduos afetados), ainda é incerta em sujeitos saudáveis. O procedimento foi duplo-cego e realizado com 42 indivíduos (F=13; M=29). O paradigma *Stop Task* foi aplicado e os participantes tiveram seu genótipo para transportadores de 5-HT identificados. O estudo não identificou diferenças de desempenho entre os sexos, nem efeito de DAT sobre o controle inibitório. Não houve evidência de que os portadores do alelo curto, que parecem ter menor eficiência na sinalização serotoninérgica (DAVID et al, 2005), tenham tido um desempenho pior que aqueles portadores homozigóticos do alelo longo, considerado mais eficiente.

Waldenhaug et al (2007), aplicaram a Tarefa de Resposta Contínua Sobre Pares Idênticos para avaliar impulsividade e uma avaliação do humor (*Profile of Mood States – POMS*). Foram o primeiro estudo a encontrar efeitos da DAT sobre a impulsividade e o humor a depender do sexo. Participaram do estudo 83 voluntários (M=44; H=39). Dois estilos de resposta foram encontrados, com as mulheres tendendo a ter significativamente maior rebaixamento de humor, e os homens maior impulsividade sem alterações de humor. As mulheres adotaram o que os pesquisadores descreveram como “estilo cauto” na resposta ao teste de impulsividade: tempos de reação mais altos acompanhadas de respostas acuradas (menos erros).

Walderhaug, Landro e Magnusson (2008) utilizaram a mesma medida de impulsividade do estudo anterior, desta vez apenas com voluntários masculinos (n=24) e com a hipótese de que os escores de impulsividade seriam maiores em situações em que a DAT fosse aplicada quando o teste era novidade (situação-teste inédita+DAT) do que quando ela fosse aplicada em situações de reteste (teste conhecido+DAT). Este efeito da novidade sobre impulsividade eliciada por DAT indica, segundo os autores, que pode haver interações entre os sistemas serotoninérgico e dopaminérgico no controle volitivo, uma vez que este último sistema está relacionado ao processamento de estímulos novos/inéditos, mediante os quais é maior a necessidade de controle, porque podem representar risco ou ameaça. Portanto as respostas impulsivas são potenciadas nestes contextos.

Crockett, Clark e Robbins (2009) utilizaram uma tarefa para distinguir os efeitos de DAT sobre dois aspectos volitivos: o componente motor da inibição de resposta e a inibição induzida por punição. Participaram do estudo 22 voluntários (14 do sexo feminino). Os autores modificaram a clássica tarefa “Go/No-Go”, de modo que pudessem identificar efeitos de punições sobre o desempenho subsequente dos sujeitos (inibição induzida por punição). Os resultados esclarecem achados discrepantes quanto a efetividade da DAT prejudicar a inibição (CLARK et al, 2005; RUBIA et al, 2005): a DAT não afetou a inibição motora, mas provoca desinibição ante estímulos aversivos. Ou seja, os sujeitos em depleção tendem a maior impulsividade em contextos aversivos, podendo se tornar mais vulneráveis a comportamentos de riscos. Este dado está de acordo com o trabalho anterior de Walderhaug, Landro & Magnusson (2008), uma vez que os homens parecem adotar este modo de resposta a DAT (estilo impulsivo) e são mais propensos a comportamentos de risco, que têm como uma de suas características definidoras a desinibição ante punições ou possibilidades aversivas (PAWLOWSKY; ATWAL; DUNBAR, 2008; WILSON; DALY, 1981). Este é o segundo

estudo evidenciando que a serotonina interfere seletivamente na volição, e não nesta função como um todo, como já havia sido indicado por Crean, Richard e de Wit (2002).

Dougherty et al (2010) procuraram analisar três aspectos volitivos: iniciação de resposta, inibição de resposta e sensibilidade a consequências. Neste estudo participaram 30 voluntários, cujos desempenhos foram avaliados nas tarefas *GoStop* (esta para medir iniciação e inibição) e *Single Key Impulsivity Paradigm*, indicadora da sensibilidade a consequências. Também neste estudo não se observou efeito de DAT sobre a inibição de resposta. Entretanto a iniciação e sensibilidade a consequências foram afetadas.

Walderhaug et al (2010) observaram um efeito dependente de dose (de DAT) para portadores do alelo curto em duas versões da *Continuous Performance Test – Identical Pairs*, nos aspectos volitivos já estudados em Walderhaug et al (2007). Os portadores de genótipo com dois alelos curtos foram mais impulsivos. A presença de dois alelos longos foi associada com respostas menos impulsivas, entre todos os genótipos. Manteve-se o padrão de resultados do estudo anterior para diferenças entre os sexos, com os homens dando respostas mais impulsivas sobre DAT. Este foi o primeiro estudo a encontrar uma gradação fenotípica de impulsividade em função do genótipo para transportadores de serotonina. Os autores consideram que o modo de computar respostas de falsos positivos pode interferir no resultado, com estudos que calculam o valor baseados em um modelo de detecção do sinal tendendo a encontrar diferenças significativas para efeitos de DAT sobre impulsividade.

Young et al (2014) investigaram os efeitos de DAT em usuários de ecstasy, dado que muitos estudos sugerem que adictos a esta substância tem menores níveis de serotonina, provavelmente por causa de danos progressivos nos neurônios serotoninérgicos. Participaram do estudo 13 indivíduos (7 mulheres) que tivessem consumido a droga pelo menos 25 vezes durante o último ano. O paradigma experimental foi a tarefa “Go/No-Go” conjugada com avaliações de humor. Não houve efeito de DAT sobre a impulsividade. Mas a forma de computar falsos positivos não utilizou a teoria de detecção do sinal, ajustando-se assim a afirmação de Walderhaug et al (2010). Apenas as mulheres apresentaram rebaixamento significativo de humor, o que pode indicar que esta população está mais vulnerável a predisposição para transtornos de humor como consequência do uso de ecstasy. Os autores reconhecem a limitação da amostra, quando mulheres e homens eram considerados em grupos separados.

7. Conclusão

Os estudos sobre o papel do sistema serotoninérgico na ação volitiva estão chegando a algumas sínteses. A pesquisa ainda tem resultados discrepantes, o que pode ser explicado pelas variações nas composições das amostras. Entretanto deve-se compreender que a busca em diferentes nichos da população está de acordo com o fato de que há diferenças no processamento de sinais serotoninérgicos entre sujeitos não-diagnosticados ou não pertencentes a grupos de risco genético (parentesco com pessoas afetadas) e as pessoas acometidas.

O aspecto genético parece estar ligado com o genótipo para transportadores de 5-HT, indicando que em certos indivíduos a sinalização serotoninérgica não se ajusta tão eficientemente a diminuições na disponibilidade do precursor (o triptofano).

A pesquisa também sugere que as dimensões ou aspectos da volição humana são diferencialmente afetadas por manipulações sobre o sistema serotoninérgico, conforme indicado pela primeira vez por Crean, Richard e de Wit (2002). Mas também é possível que, seguindo a sugestão de Walderhaug et al (2010), o modo de computar as medidas de impulsividade, de longe o aspecto volitivo mais estudado, explique os achados em que DAT não interfere no desempenho. Estes estudos precisariam ter o escore de impulsividade calculado segundo modelos de detecção de sinal.

As investigações sobre efeito de sexo indicam haver estilos de resposta a DAT: homens reagiriam de modo impulsivo a reduções de serotonina, enquanto as mulheres tenderiam a apresentar respostas de rebaixamento no humor, adotando um modo mais “prudente” nas tarefas inibitórias. É notável a importância da noção de *estilo de resposta* para compreensão de implicações sobre perturbações que envolvem hipofunção serotoninérgica, já que num caso (mulheres) surgem estados semelhantes a sintomas de humor, e no outro (homens) aparece conduta indicadora de uma maior propensão para comportamentos de risco, vistos nas, manias, adicções e no comportamento criminoso.

Futuras investigações poderiam abordar o papel do sistema serotoninérgico sobre desenvolvimento volitivo. Ao longo do desenvolvimento aprendemos a automatizar ou a controlar respostas motoras, afetivas e cognitivas (HECKHAUSEN & HECKHAUSEN, 2008). O aprendizado da leitura, por exemplo, envolve inicialmente o controle atencional no nível grafêmico, o qual torna-se automatizado em rotinas de decodificação posteriormente. Na idade adulta avançada parece haver uma maior capacidade de controle de respostas afetivas,

talvez caracterizando o que alguns chamam de “maturidade emocional” (WALKER; PITTS, 1998). Mas é possível que, o decréscimo funcional serotoninérgico na velhice (MELTZER et al, 1998), conforme sugerido pela prevalência de transtornos de humor neste grupo etário, poderia funcionar como uma “depleção natural de serotonina”, à qual os idosos respondem através do “estilo cauto”, identificado por Walderhaug et al (2007), à semelhança do que ocorre com as mulheres.

8. Referências

ARDIS, T. C. et al. Effect of acute tryptophan depletion on noradrenaline and dopamine in the rat brain. *Journal of Psychopharmacology*. London, Jun. 2009

BADAWY, A. Novel nutritional treatment for manic and psychotic disorders: a review of tryptophan and tyrosine depletion studies and the potential of protein-based formulations using glycomacropptide. *Psychopharmacology*. Berlin, 2013.

BELL, C. J.; ABRAMS, J.; NUTT, D.. Tryptophan depletion and its implications for psychiatry. *The British Journal of Psychiatry*. 2001.

BELL, C. J.; HOOD, S. D.; NUTT, D. J. Acute tryptophan depletion. Part II: clinical effects and implications. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. v. 39, 565–574, Jul. 2005.

BHATTI et al. Effects of a Tryptophan-Free Amino Acid Drink Challenge on Normal Human Sleep Electroencephalogram and Mood. *Biological Psychiatry*. v. 43:52–59, 1998.

BINDER, D. K.; SCHARFMAN, H. E.. Brain-derived neurotrophic factor. *Growth factors*. v. 22(3):123-31, Set. 2004.

BISKUP, C. S. et al. Effects of Acute Tryptophan Depletion on Brain Serotonin Function and Concentrations of Dopamine and Norepinephrine in C57BL/6J and BALB/cJ Mice. *PLoS ONE*. v. 7(5): e35916. France, 2012.

BOOIJ, L. et al. Predictors of Mood Response to Acute Tryptophan Depletion: A Reanalysis. *Neuropsychopharmacology*. Elsevier: New York, v. 27, n°5, 2002.

CAHIR, M. et al. Acute tryptophan depletion does not alter central or plasma brain-derived neurotrophic factor in the rat. *European Neuropsychopharmacology*. Elsevier: New York, v. 18, 317–322, 2008

CARPENTER, L. L. et al. Tryptophan Depletion During Continuous CSF Sampling in Healthy Human Subjects. *Neuropsychopharmacology*. Elsevier: New York, v. 19, n° 1, 1998.

CLARK, L. et al. Stop signal response inhibition is not modulated by tryptophan depletion or the serotonin transporter polymorphism in healthy volunteers: implications for the 5-HT theory of impulsivity. *Psychopharmacology*. v. 182: 570–578, 2005.

CREAN, J.; RICHARDS, J. B.; DE WITT, H.. Effect of tryptophan depletion on impulsive behavior in men with or without a family history of alcoholism. *Behavioural Brain Research*. v. 136: 349-357, 2002.

CROCKETT, M. J.; CLARK, L.; ROBBINS, T. W.. Reconciling the role of serotonin in behavioral inhibition and aversion: acute tryptophan depletion abolishes punishment-induced inhibition in humans. *The Journal of Neuroscience*. v. 29(38): 11993–11999, 2009.

DAVID, S. P. et al. A functional genetic variation of the serotonin (5-HT) transporter affects 5-HT_{1A} receptor binding in humans. *The Journal of Neuroscience*. v. 25(10):2586-90, 2005.

DOUGHERTY, D. M. et al. The effects of alcohol on laboratory-measured impulsivity after L-Tryptophan depletion or loading. *Psychopharmacology*. v. 193:137–150, 2007.

DOUGHERTY, D. M. et al. Effects of Acute Tryptophan Depletion on Three Different Types of Behavioral Impulsivity. *International Journal of Tryptophan Research*. v.3: 99–111. 2010.

EVERS, E. A. T. et al. Effects of a novel method of acute tryptophan depletion on plasma tryptophan and cognitive performance in healthy volunteers. *Psychopharmacology*. v. 178: 92–99, 2005.

FEURTÉ, S. et al. Plasma Trp/LNAA ratio increases during chronic ingestion of an alpha-lactalbumin diet in rats. *Nutritional Neuroscience*. v. 4(5):413-8, 2001.

FERNSTROM, J. D.. The ingestion of different dietary proteins by humans induces large changes in the plasma tryptophan ratio, a predictor of brain tryptophan uptake and serotonin synthesis. *Clinical Nutrition*. v. 32(6):1073-6, 2013.

FERNSTROM, J. D.; WURTMAN, R. J.. Brain serotonin content: physiological regulation by plasma neutral amino acids. *Science*. v.178:414-6, 1972.

FILEVICH, E.; KÜHN, S.; HAGGARD, P.. Intentional inhibition in human action: The power of ‘no’. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. v. 36:1107–1118, 2013.

FONTENELLE, L. F.; MENDLOWICZ, M.V.; VERSIANI, M.. Impulse control disorders in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. v. 59(1):30-7, 2005.

- FRANKLIN, M. et al. Sub-chronic dietary tryptophan depletion--an animal model of depression with improved face and good construct validity. *Journal of Psychiatric Research*. v. 46: 29-247, 2012.
- FUSAR-POLI, P. et al. Neuroimaging and electrophysiological studies of the effects of acute tryptophan depletion: a systematic review of the literature. *Psychopharmacology*. v.188:131–143 2006
- GALLAGHER, P. et al. Effects of acute tryptophan depletion on executive function in healthy male volunteers. *BMC Psychiatry*. v.10:3, 2003.
- GARG A.X.; HACKAM D.; TONELLI M. Systematic review and meta-analysis: when one study is just not enough. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. v.3(1):253-60, 2008.
- HAGGARD, P.; LAU, H.. What is volition? *Experimental Brain Research*. v. 229:285–287, 2013.
- HAMDAN, A. C.; PEREIRA, A. P. de A.. Avaliação neuropsicológica das funções executivas: considerações metodológicas. *Psicol. Reflex. Crit.*, Porto Alegre , v. 22, n. 3, 2009.
- HAYNES, P. L. et al. Affective state and EEG sleep profile in response to rapid tryptophan depletion in recently recovered nonmedicated depressed individuals. *Journal of Affective Disorders*. v. 83: 253–262, 2004.
- HERSHBERGER, W. A.. *Volitional action: Conation and control*. Amsterdam: Elsevier/North-Holland W. A., 1989.
- HUANG, E. J.; REICHARDT, L. F.. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annual Review of Neuroscience*. v. 24:677-736, 2001
- HUITT, W., & CAIN, S.. An overview of the conative domain. *Educational Psychology Interactive*. Valdosta, GA: Valdosta State University, 2005.
- JOHNSON, B. Addiction and will. *Frontiers of Human Neuroscience*. v. 7, article 545, 2013.

KÄHKÖNEN, S. et al. Acute tryptophan depletion decreases intensity dependence of auditory evoked magnetic N1/P2 dipole source activity. *Psychopharmacology*. v.164:221–227, 2002.

KAYE, W. H. et al. Effects of Acute Tryptophan Depletion on Mood in Bulimia Nervosa. *Biological Psychiatry*. v. 47:151–157, 2000.

KAYE, W. H. et al. Anxiolytic Effects of Acute Tryptophan Depletion in Anorexia Nervosa. *International Journal of Eating Disorders*. v. 33(3):257-267, 2003.

LANDHOLT, H. et al. Rapid tryptophan depletion reverses phenelzine-induced suppression of REM sleep. *Journal of Sleep Research*. v. 12, 13–18, 2003.

LEMARQUAND, D. G. et al. Tryptophan Depletion, Executive Functions, and Disinhibition in Aggressive, Adolescent Males. *Neuropsychopharmacology*. v. 19, n°4, 1998.

LEMARQUAND, D. G. et al. Behavioral Disinhibition Induced by Tryptophan Depletion in Nonalcoholic Young Men With Multigenerational Family Histories of Paternal Alcoholism. *American Journal of Psychiatry*. v.156:11, 1999.

LIEBEN, C. K. J. et al. Acute tryptophan depletion induced by a gelatin-based mixture impairs object memory but not affective behavior and spatial learning in the rat. *Behavioural Brain Research*. v. 151: 53-64, 2004.

LIU, H. et al. Acute Tryptophan Depletion Reduces Nitric Oxide Synthase in the Rat Hippocampus. *Neurochemical Research*. v.38:2595-2603, 2013.

MATRENZA, C. et al. Simultaneous Depletion of Serotonin and Catecholamines Impairs Sustained Attention in Healthy Female Subjects without Affecting Learning and Memory. *Journal of Psychopharmacology*. v. 18(1):21-31, 2004.

MELTZER, C. C. et al. Serotonin in Aging, Late-Life Depression, and Alzheimer's Disease: The Emerging Role of Functional Imaging. *Neuropsychopharmacology*. v. 18, 407–430, 1998.

MENDELSON, D.; RIEDEL, W. J.;SAMBETH, A.. Effects of acute tryptophan depletion on memory, attention and executive functions: A systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. v. 33: 926–952, 2009.

MEYER, J. S.; QUENZER, L.F. *Psychopharmacology: drugs, the brain, and behavior*. Sunderland, MA, US: Sinauer Associates, 2005.

MICHELL, J. Stevens's Theory of Scales of Measurement and Its Place in Modern Psychology. *Australian Journal of Psychology*. v. 54, n°2, p. 99-104, 2002.

MOORE et al. Rapid Tryptophan Depletion, Sleep, Electroencephalogram, and Mood in Men with Remitted Depression on Serotonin Reuptake Inhibitors. *Archives of General Psychiatry*. v. 55:534-539, 1998

MORENO, F. A. et al. Tryptophan Depletion and Risk of Depression Relapse: A Prospective Study of Tryptophan Depletion as a Potential Predictor of Depressive Episodes. *Biological Psychiatry*. v. 48:327–329, 2000.

MÜLLER, A. et al. Impulse control disorders in psychiatric inpatients. *Psychiatry Reserch*. v.188(3):434-8, 2011.

MÜLLER, C. P; JACOBS, B. L.. *Handbook of the Behavioral Neurobiology of Serotonin*. London: Elsevier Science & Technology, 2010.

PAWLOWSKY, B.; ATWAL, R.; DUNBAR, R. I. M.. Sex Differences in Everyday Risk-Taking Behavior in Humans. *Evolutionary Psychology*. v. 6(1): 29-42, 2008.

PETRAKIS, I. L. et al. Effect of Tryptophan Depletion on Alcohol Cue-Induced Craving in Abstinent Alcoholic Patients. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. v. 25, n°8, 2001.

PETRAKIS, I. L. et al. The Effect of Tryptophan Depletion on Alcohol Self-Administration in Non-Treatment-Seeking Alcoholic Individuals. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. v. 26, n°7, 2002.

PRASCHAK-RIEDER et al. Effects of Tryptophan Depletion on the Serotonin Transporter in Healthy Humans. *Biological Psychiatry*. v. 58:825–830, 2005.

RIEMANN, D. et al. The tryptophan depletion test: impact on sleep in primary insomnia - a pilot study. *Psychiatry Research*. v. 109: 129–135, 2002.

ROISER, J. P. et al. Serotonin Transporter Polymorphism Mediates Vulnerability to Loss of Incentive Motivation Following Acute Tryptophan Depletion. *Neuropsychopharmacology*. v. 31(10): 2264–2272, 2006.

RUBIA, K. et al. Tryptophan depletion reduces right inferior prefrontal activation during response inhibition in fast, event-related fMRI. *Psychopharmacology*. v. 179: 791–803, 2005.

RUHÉ, H. G. et al. Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies. *Molecular Psychiatry*. v. 12, 331–359, 2007.

SAMBETH, A. et al. Memory impairments in humans after acute tryptophan depletion using a novel gelatin-based protein drink. *Journal of Psychopharmacology*. v. 23(1): 56-64, 2009.

SATEL, S.L. et al. Tryptophan depletion and attenuation of cue-induced craving for cocaine. *American Journal of Psychiatry*, v.152: 778-783, 1995.

SCHMITT, J. A. J. et al. Tryptophan depletion impairs memory consolidation but improves focussed attention in healthy young volunteers. *Journal of Psychopharmacology*. v. 14(1) 21–29, 2000.

SINHABABU, A. K.; BORCHARDT, R. T. Independent synthesis of 5 hydroxytryptamine-4,7-dione - the neurocytotoxic product of autoxidation of 5,7 dihydroxytryptamine. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. v. 25, issue 4, p.1155-1159, 1988.

SOBCZAK, S. et al. Effects of Acute Tryptophan Depletion on Mood and Cortisol Release in First-degree Relatives of Type I and Type II Bipolar Patients and Healthy Matched Controls. *Neuropsychopharmacology*. v.27, n° 5, 2002.

SQUIRE, L. R. Memory systems of the brain: A brief history and current perspective. *Neurobiology of Learning and Memory*. v. 82: 171–177, 2004.

SQUIRE, L. R.. Memory and Brain Systems: 1969 - 2009. *The Journal of Neuroscience*. v. 29(41): 12711-12716, 2009.

STARCKE, K; BRAND, M.. Decision making under stress: a selective review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. v. 36(4):1228-48, 2012.

TAVARES, H.; GENTIL, V. Pathological gambling and obsessive-compulsive disorder: towards a spectrum of disorders of volition. *Rev. Bras. Psiquiatr.* vol.29, n.2, p. 107-117, 2007.

VAN DER DOES, A. J. W.. Deliberate Seizure Induction With Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Nonhuman Primates. *Archives of General Psychiatry*. v. 58, 2001.

VAN DONKELAAR, E. L. et al. Mechanism of acute tryptophan depletion: is it only serotonin?. *Molecular Psychiatry*. v. 16: 695–713, 2011.

VODEHOLZER, U. et al. Impact of Experimentally Induced Serotonin Deficiency by Tryptophan Depletion on Sleep EEG in Healthy Subjects. *Neuropsychopharmacology*. v.18, n°2, 1998.

WALDERHAUG, E. et al. Lowering of serotonin by rapid tryptophan depletion increases impulsiveness in normal individuals. *Psychopharmacology*. v. 164:385–391, 2002.

WALDERHAUG, E. et al. Interactive effects of sex and 5-HTTLPR on mood and impulsivity during tryptophan depletion in healthy people. *Biological Psychiatry*, 62, 593-599, 2007.

WALDERHAUG, E.; LANDRO, N. :I.; MAGNUSSON, A. A synergic effect between lowered serotonin and novel situations on impulsivity measured by CPT. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. v. 30 (2), 204–211, 2008.

WALKER, L. J. PITTS, R. C.. Naturalistic conceptions of moral maturity. *Developmental Psychology*. v. 34(3):403-19, 1998.

WILLIAMS, W. A. et al. Effects of Acute Tryptophan Depletion on Plasma and Cerebrospinal Fluid Tryptophan and 5-Hydroxyindoleacetic Acid in Normal Volunteers. *Journal of Neurochemistry*. vol. 72, n°. 4, 1999.

WILSON, M.; DALY, M. Competitiveness, Risk Taking, and Violence: The Young Male Syndrome. *Ethology and Sociobiology*. v.6: 59-73,1981.

YOUNG et al. The effect of acute tryptophan depletion on mood and impulsivity in polydrug ecstasy users. *Psychopharmacology*. v. 231:707–716, 2014.

YOUNG, S. N. Acute tryptophan depletion in humans: a review of theoretical, practical and ethical aspects. *Journal of Psychiatry Neuroscience*. v. 38(5):294-305, 2013.

ZHU, J. Understanding volition. *Philosophical Psychology*. v. 17, n°2, 2004.