



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA - UFPB  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA  
NUTRIÇÃO

**BRUNO SOARES DE SOUSA**

INVESTIGAÇÃO DO POTENCIAL ANSIOLÍTICO DE  
MAGNÉSIO E VITAMINA B6 EM UMA ÚNICA  
ADMINISTRAÇÃO EM HUMANOS

**JOÃO PESSOA**

**2013**

**BRUNO SOARES DE SOUSA**

**INVESTIGAÇÃO DO POTENCIAL ANSIOLÍTICO DE  
MAGNÉSIO E VITAMINA B6 EM UMA ÚNICA  
ADMINISTRAÇÃO EM HUMANOS**

**JOÃO PESSOA**

**2013**

**BRUNO SOARES DE SOUSA**

**INVESTIGAÇÃO DO POTENCIAL ANSIOLÍTICO DE MAGNÉSIO E VITAMINA B6  
EM UMA ÚNICA ADMINISTRAÇÃO EM HUMANOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Nutrição, Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba, para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Nutrição.  
Área de Concentração: Ciências da Nutrição

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Liana Clébia Soares Lima de Morais

**Orientador (a)**

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Maria da Conceição Rodrigues Gonçalves

**Co-orientador (a)**

**JOÃO PESSOA**

**2013**

BRUNO SOARES DE SOUSA

INVESTIGAÇÃO DO POTENCIAL ANSIOLÍTICO DE MAGNÉSIO E VITAMINA B6  
EM UMA ÚNICA ADMINISTRAÇÃO EM HUMANOS

Aprovada em: \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/2013.

BANCA EXAMINADORA

---

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Liana Clébia Soares Lima de Moraes (Orientadora)

DFP/PPGCN/CCS/UFPB

---

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Maria da Conceição Rodrigues Gonçalves (Co-Orientadora)

DN/PPGCN/CCS/UFPB

---

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Maria José de Carvalho Costa (Membro Interno Titular) DN/PPGCN/CCS/UFPB

---

Prof. Dr. Alexandre Sérgio Silva (Membro Interno Suplente)

DEF/PPGCN/CCS/UFPB

---

Prof. Dr. João Euclides Fernandes Braga (Membro Externo Titular)

DESPP/CCS/UFPB

---

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Caliandra Maria Luna Bezerra Lima (Membro Externo Suplente)

DFP/ /CCS/UFPB

“A Vontade de Deus nunca irá levá-lo aonde a Graça de Deus não possa protegê-lo”.

*(Chico Xavier)*

A DEUS por sempre estar presente em minha vida, aos meus pais por todo apoio, a  
minha família pelo incentivo, dedico.

“A gratidão é o único tesouro dos humildes”.

(William Shakespeare)

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais, Francisco Antônio de Sousa e Lúcia Soares de Sousa, pelo amor incondicional e pela paciência. Por terem feito o possível e o impossível para me oferecerem a oportunidade de crescer profissionalmente;

Aos meus irmãos Ciro e Gustavo, minha cunhada Valdênia, que mesmo inconscientemente me incentivaram, sendo além de irmãos amigos; a todos os familiares, avó, tios, tias e primos que torceram e acreditaram na conclusão desta etapa;

A minha amiga irmã Fernanda Freitas e Simone Miranda pela amizade e por ajudar a tornar a vida muito mais divertida e que se tornaram amigas indispensáveis; as minhas amigas Ingrid Dantas, Erika Rodrigues pelas palavras de incentivo; a professora Tereza Helena pelo encorajamento e ensino;

A minha orientadora Liana Clébia Soares Lima de Moraes pelo empenho, paciência e credibilidade e a minha co-orientadora Maria da Conceição Rodrigues Gonçalves por todo apoio, aos professores Maria José de Carvalho, Alexandre Sérgio, João Euclides e Caliandra Luna por toda contribuição;

Aos voluntários, que concordaram em participar do estudo, cooperando para conclusão do trabalho, fico imensamente grato;

A todos os mestres do PPGCN por todo apoio e dedicação à frente do Mestrado, aos funcionários Carlos e Marcos pela presteza;

A todos meus colegas de turma pela oportunidade de crescer profissionalmente;

Aos amigos residentes e preceptores do Hospital Universitário Oswaldo Cruz - UPE muito obrigado.

## RESUMO

O objetivo deste estudo foi investigar o potencial ansiolítico do Magnésio e da Vitamina B6 em estudantes universitárias utilizando um modelo de indução experimental de ansiedade, por meio da avaliação dos parâmetros fisiológicos e psicológicos. O estudo teve caráter experimental, randomizado e controlado. Foi composto por sessenta estudantes, do sexo feminino, distribuídas em um dos quatro grupos experimentais: Controle; Magnésio; Magnésio + B6; Vitamina B6. A ansiedade humana experimental foi induzida pelo Teste de Simulação de Falar em Público (TSFP) e foi avaliada por meio de parâmetros fisiológicos (Pressão Arterial Sistêmica, Frequência Cardíaca, Temperatura de Extremidades, Condutância Elétrica da Pele) e de parâmetros psicológicos (Inventário de ansiedade Traço e Estado). O comportamento das medidas fisiológicas e psicológicas foi acompanhado nos quatro momentos do teste, Basal (B), Pré - estresse (PT), Performance (S) e Final (F) e foram avaliados de duas formas: comportamento entre os grupos suplementados e entre as fases em cada um dos respectivos grupos. No momento do discurso a pressão arterial diastólica foi menor no grupo B6 comparado ao controle ( $P < 0,05$ ), houve ainda diminuição da condutância no grupo B6 ( $P < 0,01$ ), no grupo Magnésio + B6 ( $P < 0,05$ ) e no grupo B6 ( $P < 0,05$ ) comparados ao grupo controle. No momento final a condutância foi menor no grupo B6 comparado ao controle ( $P < 0,05$ ). O IDATE-T demonstrou que as universitárias apresentavam níveis de ansiedade moderado (IDATE-T 40-60 pontos). Na comparação entre os grupos observou-se que todos os indivíduos dos respectivos grupos já iniciavam o teste com um grau de ansiedade moderada (IDATE-E 40 - 60 pontos). No momento final houve diminuição no escore do IDATE-E em ambos os grupos, onde os mesmos passaram a ser classificados com grau de ansiedade baixa (IDATE-E  $< 40$  pontos) ( $P > 0,05$ ). A utilização de Magnésio e de vitamina B6, na concentração de 200 mg apresentou resultados suficientes que comprovam sua eficácia no controle de alguns sintomas da ansiedade, aqui induzida de forma experimental, apresentando menores valores de CEP durante a ansiedade antecipatória e tendo a vitamina B6 apresentado valores menores da PAD no momento da performance do discurso, o que significa afirmar que em relação ao grupo controle as participantes apresentaram menor variabilidade.

Palavras-chave: magnésio, vitamina B6, ansiedade, mulheres.

## ABSTRACT

The objective this study was to investigate the potential anxiolytic Magnesium and Vitamin B6 in college students using a model of experimental induction of anxiety, through the assessment of physiological and psychological parameters. The study was an experimental, randomized and controlled. It was composed of sixty students, female, distributed in one of four experimental groups: Control; Magnesium, Magnesium + B6, Vitamin B6. The human anxiety was induced by Simulated Public Speaking (TSFP) and was assessed by physiological parameters (Systemic Blood Pressure, Heart Rate, Temperature of Extremity , Electrical Skin Conductance) and psychological parameters (State - Trait Anxiety Inventory). The behavior of physiological and psychological measures was accompanied on the four times of testing, Baseline (B), Pre - stress (PT), Performance (S) and Final (F) and were evaluated in two ways: behavior between the supplemented groups and between the phases in each respective time groups. During speech, the diastolic blood pressure was lower in B6 versus control ( $P < .05$ ), there was also a decrease in the conductance B6 group ( $P < 0.01$ ) in the Magnesium + B6 group ( $P < 0.05$ ) and group B6 ( $P < 0.05$ ) compared to the control group. In the final moment, the conductance was lower in B6 compared with controls ( $P < 0.05$ ). The STAI-T showed that the university had moderate levels of anxiety (STAI-T 40-60 points). In the comparison between groups was observed that all individuals of the respective groups already started the test with a moderate degree of anxiety (STAI-E 40 - 60 points). At the last moment there was a decrease in E-STAI score in both groups, where they began to be classified with low levels of anxiety (STAI-E  $< 40$  points) ( $P > 0.05$ ). The use of magnesium and vitamin B6, at a concentration of 200 mg enough results showed that proves its efficacy in controlling some symptoms of anxiety induced experimentally here, exhibited lower values for CEP and anticipatory anxiety having vitamin B6 submitted lower values of DBP at the performance of the speech, which means to say that in the control group participants showed less variability.

Keywords: magnesium, vitamin B6, anxiety, women.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### LISTA DE ILUSTRAÇÕES – DISSERTAÇÃO

<b>Figura 1</b> - Cápsulas utilizadas para suplementação dos grupos .....	29
<b>Figura 2</b> - Fisiógrafo I-330-C2 Plus Clinical System <sup>®</sup> , eletrodos da eletromiografia , CEP e TE.....	30
<b>Figura 3</b> - Fisiógrafo I-330-C2 Plus Clinical System <sup>®</sup> .....	30
<b>Figura 4</b> - Diagrama das fases do Teste de Simulação de Falar em Público .....	32

### LISTA DE ILUSTRAÇÕES – ARTIGO

<b>Figura 1</b> - Efeito dos Nutracêuticos sobre a Pressão Arterial Sistólica (PAS) nos grupos submetidos ao Teste de Simulação de Falar em Público .....	61
<b>Figura 2</b> - Efeito dos Nutracêuticos sobre a Pressão Arterial Diastólica (PAD) nos grupos submetidos ao Teste de Simulação de Falar em Público .....	62
<b>Figura 3</b> - Efeito dos Nutracêuticos sobre a Frequência Cardíaca (FC) nos grupos submetidos ao Teste de Simulação de Falar em Público.....	62
<b>Figura 4</b> - Efeito dos Nutracêuticos sobre a Temperatura de Extremidades (TE) nos grupos submetidos ao Teste de Simulação de Falar em Público .....	63
<b>Figura 5</b> - Efeito dos nutracêuticos sobre CEP nos grupos submetidos ao Teste de Simulação de Falar em Público .....	63
<b>Figura 6</b> - Efeito dos nutracêuticos sobre CEP nos grupos submetidos ao Teste de Simulação de Falar em Público .....	64
<b>Figura 7</b> - Efeito dos Nutracêuticos sobre Níveis de Condutância da Pele (CEP) nos grupos submetidos ao Teste de Simulação de Falar em Público .....	64

## LISTA DE TABELAS

### ARTIGO

<b>Tabela 1</b> - Caracterização da Amostra no momento Basal .....	65
--	----

## LISTA DE ABREVIATURAS SÍMBOLOS E SIGLAS

AA	Ansiedade antecipatória
Bpm	Batimentos por minuto
CAMs	Complementary and alternative medicines / Medicamentos complementares e alternativos
CEP	Condutância elétrica da pele
B	Basal
B6	Vitamina B6
DSM – IV – TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders / Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
F	Final
FC	Frequência cardíaca
FDA	Food and Drug Administration
GABA	Gamma aminobutyric acid /Ácido gama-aminobutírico
IDATE	Inventário de Ansiedade Traço-Estado
IDATE-E	Inventário de Ansiedade Estado
IDATE-T	Inventário de Ansiedade Traço
Ipq-HCFMUSP	Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Mg	Magnésio
mg	Miligramas
mmHg	Milímetros de mercúrio
°C	Graus Celsius
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PT	Pré - estresse
SBAF	Sociedade Brasileira de Alimentos Funcionais
S	Performance
SSRIs	Selective serotonin reuptake inhibitors / Inibidores seletivos da recaptação da serotonina
STPM	Síndrome da Tensão Pré-menstrual

TE	Temperatura da extremidade
TSFP	Teste de Simulação de Falar em Público
$\mu\text{S}$	Picosiemens

## SUMÁRIO

1. Introdução .....	16
2. Revisão da Literatura .....	19
2.1 Ansiedade .....	19
2.2 Ansiedade Experimental .....	22
2.3 Magnésio, Vitamina B6 e Ansiedade .....	23
3. Metodologia .....	28
3.1 Delineamento do Estudo .....	28
3.2 Sujeitos e Distribuição Experimental .....	28
3.2.1 Sujeitos .....	28
3.2.2 Critérios de Inclusão .....	28
3.2.3 Critérios de Exclusão .....	28
3.3 Distribuição Amostral.....	28
3.4 Instrumentos e Procedimentos Experimentais .....	29
3.4.1 Indução da Ansiedade Humana .....	29
3.4.2 Medidas Fisiológicas para Avaliação da Ansiedade .....	30
3.4.3 Medidas Psicológicas para Avaliação da Ansiedade .....	31
3.4.4 Procedimentos Experimentais .....	31
3.5 Aspectos Éticos .....	32
3.6 Tratamento Estatístico .....	33
4. Referências .....	34
5. Apêndice .....	40
6. ARTIGO .....	41
7. Anexo .....	70

## 1 INTRODUÇÃO

A ansiedade é uma reação normal humana, porém passa a ser reconhecida como patológica quando se torna exagerada, levando a uma diminuição na qualidade de vida, perda de desempenho e desconforto emocional (SEROISKA; KIKUCHI; LOPES, 2013). Trata-se de um transtorno emocional que mais aflige a qualidade de vida humana e pode ser apresentada por aproximadamente 9-18% da população brasileira (ALMEIDA-FILHO et al., 1997).

A sintomatologia dos transtornos de ansiedade é diversificada, destacando-se a episódios de confusões ou distorções da percepção, modificando o significado de acontecimentos vivenciados, e interferência com processos de atenção, prejudicando aprendizado e memória. Os sintomas característicos do transtorno de ansiedade podem acontecer nos níveis cognitivo, comportamental e fisiológico. A presença e a intensidade desses sinais podem trazer consequências prejudiciais para as condições de vida e de saúde da população em geral, uma vez que níveis elevados de ansiedade podem provocar percepções negativas (CASTILLO et al., 2000).

A ansiedade pode ser considerada como um estado normal ou patológico, a ansiedade patológica é vista como uma resposta inadequada a um determinado estímulo, em virtude de sua intensidade ou duração. Consideram que sentir ansiedade ou desconforto em situações de exposição pessoal é normal e aceitável. A patologia é definida a partir do momento em que o sofrimento trazer prejuízo à pessoa em função dos comportamentos de fuga e esquiva de situações importantes da vida acadêmica, social e profissional do indivíduo (OLIVEIRA; DUARTE, 2004).

Alguns autores enfatizam que para diferenciar ansiedade normal da patológica é necessário considerar quanta ansiedade a pessoa vivencia em determinada situação, quanto tempo dura o episódio, com que frequência ela ocorre e o número de comportamentos evitativos disfuncionais que são provocados pela ansiedade (ZIMBARDO, 2002)

Estudantes universitários são um exemplo de população em que a ansiedade vem sendo estudada e relacionada à situação vivenciada. Principalmente ao ingressarem na faculdade, os estudantes são submetidos a uma grande carga de estresse, devido a longas horas de estudo e cobranças pessoais de professores e familiares. Além disso, as transformações fisiológicas, neurológicas e psicológicas, decorrentes da transição entre a fase da adolescente e a fase de adulto, levam os estudantes a vivenciarem um período de crise, por exigir a adaptação a um novo papel social, o de adulto jovem (OLDS , 2000).

As exigências acadêmicas de apresentação de trabalhos e seminários em sala de aula ou mesmo exposição de opiniões em grupo, são bastante frequentes na vida universitária, podendo produzir alto nível de ansiedade. Em pesquisa realizada no Brasil com estudantes universitários observou-se que 91% da amostra estudada apresentou preocupações referentes ao medo de falar em público e lidar com superiores (MARTINEZ et al., 2000).

Para controlar a ansiedade existem vários tratamentos e terapias, mas a alimentação também pode ajudar a tratar a sintomatologia presente nos quadros de ansiedade, uma vez que alguns alimentos contêm aminoácidos e vitaminas essenciais, que podem ajudar a diminuir o estresse, aumentando os níveis de serotonina, responsável pelo bem-estar e pelo relaxamento.

O nutracêutico é um alimento ou parte de um alimento que proporciona a prevenção e/ou tratamento da doença. Tais produtos podem abranger desde os nutrientes isolados, suplementos dietéticos na forma de cápsulas e dietas até os produtos benéficamente projetados, produtos herbais e alimentos processados tais como cereais, sopas e bebidas (KWAK, 2001a; ROBERFROID, 2002; HUNGENHOLTZ, 2002; ANDLAUER, 2002).

Os nutracêuticos podem ser classificados como fibras dietéticas, ácidos graxos poliinsaturados, proteínas, peptídios, aminoácidos ou cetoácidos, minerais, vitaminas antioxidantes e outros antioxidantes (glutathione, selênio) (ANDLAUER, 2002).

O papel dos íons metálicos essenciais (Mg, Fe, Cu, Zn, Mn e Co), têm sido estudados com maior frequência, principalmente as possíveis associações dos mesmos com a incidência de patologias e que estejam ligados a má absorção e a biodisponibilidade. Estudos de suplementação utilizando complexos minerais, dentre eles o magnésio, levaram a resultados satisfatórios, sem efeitos secundários nocivos (LAKATOS et al., 2004).

O magnésio é o segundo cátion intracelular mais abundante e o quarto considerando também o meio extracelular. Está envolvido como cofator em mais de 300 reações conhecidas como: ligação hormonal ao receptor, fluxo de íons através das membranas, regulação do sistema da enzima ciclase de adenilil, contração muscular, atividade neuronal, tônus vasomotor, excitabilidade cardíaca, liberação de neurotransmissores (TELCI et al., 2002).

A vitamina B6 desempenha um papel muito importante no sistema nervoso central, além de atuar no metabolismo dos lipídeos e no transporte dos aminoácidos através da membrana celular (SILVA ; MURA, 2007).

Estudos relatam que a deficiência de vitamina B6 pode estar relacionada com os sintomas da tensão pré-menstrual, uma vez que o uso da suplementação desta vitamina diminui os sintomas causados pela TPM possivelmente devido ao envolvimento da piridoxina

na eliminação do excesso de estrogênio (ADAMS et al., 1973; WYATT et al., 1999; ANDERS et al., 2001; VALADARES et al., 2006).

A realização deste ensaio clínico é justificada pelo fato de que a utilização de nutracêuticos pode ser de valor fundamental na redução da ansiedade, especialmente nos casos em que os sintomas não são suficientemente graves para justificar tratamento medicamentoso ou quando a intervenção medicamentosa deve ser evitada. Um suplemento multivitamínico convencional pode ser recomendado a todas as pessoas, após avaliação criteriosa que evidencia a real necessidade (BENDICH, 2000). Dessa forma, a utilização de magnésio e de vitamina B6 no tratamento da ansiedade e da sintomatologia envolvida poderá ser de grande importância na mudança do perfil psicofisiológico, uma vez que pode se tornar um tratamento alternativo das sintomatologias da ansiedade.

Neste trabalho o objetivo principal foi avaliar a influência de magnésio e de vitamina B6, em uma administração única, sobre os sintomas associados à ansiedade utilizando o Teste de Simulação de Falar em Público como modelo experimental com estudantes universitárias. Com base no levantamento de dados da literatura consultada foi possível identificar a inexistência da utilização de vitaminas e minerais no tratamento da ansiedade. Para tanto foi necessário realizar a investigação de parâmetros psicológicos e fisiológicos antes e depois do uso de magnésio e vitamina B6, bem como identificar possíveis efeitos adversos do uso destas substâncias, a curto prazo.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 ANSIEDADE

A ansiedade é uma reação vivenciada normalmente por todos os indivíduos, sendo considerada normal quando a mesma não interfere no comportamento destes indivíduos, porém passa a ser reconhecida como patológica quando se manifesta de forma intensa, levando a uma diminuição na qualidade de vida, perda de desempenho e desconforto emocional, sendo vista como uma desordem emocional afligindo a qualidade de vida de até 18% da população brasileira (SEROISKA; KIKUCHI; LOPES, 2013, ALMEIDA-FILHO et al., 1997).

No Brasil, segundo o Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo aproximadamente 12% da população é ansiosa, o que representa 24 milhões de brasileiros com ansiedade patológica. Estima-se, também, que 23% da população brasileira terá algum tipo de distúrbio ansioso ao longo da vida (IPq – HCFMUSP, 2011). A análise dos estudos de prevalência de doenças psiquiátricas nos Estados Unidos demonstram que os distúrbios ansiedade atingem 15,7 milhões de pessoas a cada ano, e 30 milhões de pessoas em algum momento de suas vidas irão sofrer de algum distúrbio ansioso (LÉPINE, 2002).

Diferentes modelos teóricos têm sido propostos ao longo dos anos para o entendimento da ansiedade, sem que haja um consenso com relação ao tema. Duas perspectivas principais predominam nesta discussão. A primeira visão entende que a ansiedade é um estado afetivo contínuo, que apresenta um aspecto saudável e outro patológico. De acordo com a lei de Yerkes-Dodson, certos níveis de ansiedade são necessários para que a execução de atividades diárias aconteça da melhor forma possível. Entretanto, níveis excessivos podem se tornar patológicos e interferir no funcionamento normal do indivíduo (LORICHIO; LEITE, 2012; MARTIN, 1998).

Outra visão compreende a ansiedade como um fenômeno exclusivamente patológico. Tomando como base a origem da palavra ansiedade, verifica-se sua associação com palavras estritamente ligadas a fenômenos patológicos, é derivada do alemão, cuja raiz *angh*, significa estreitamento ou constrição, aperto. O radical Grego *Anshein*, significa: estrangular, sufocar, oprimir. No latim, seu sinônimo seria *angustus*, que expressa desconforto ou *angor* que significa falta de ar, opressão ou ainda *angere* significando constrição, sufocação, pânico (NARDI, 2006).

Os dois principais modelos teóricos apresentam como ponto de convergência o aspecto patológico da ansiedade. Atualmente, a ansiedade patológica é descrita em manuais de diagnósticos, como o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – Traduzido (DSM-IV-TR), como uma categoria nosológica, com sintomas bem definidos. Diferentes transtornos de ansiedade fazem parte desta categoria e se diferenciam em função de estímulo responsável por disparar a resposta ansiosa.

Os transtornos de ansiedade apresentam quatro grandes grupos de sinais e sintomas, sendo estes: Reações somáticas ou fisiológicas, incluindo taquicardia, sudorese ou tontura; Reações cognitivas, como déficit de memória e atenção; Reações emocionais, tais como irritação, desespero, excesso de preocupação e de responsabilidade; Alterações comportamentais, como, por exemplo, retraimento social, diminuição de rendimento escolar ou profissional (APA, 2000; FERREIRA, 2009; OLIVEIRA et al., 2006).

A ansiedade para fins de estudo é classificada sob duas formas: a ansiedade-estado, referente a um estado emocional transitório, caracterizado por sentimentos subjetivos de tensão que podem variar em intensidade ao longo do tempo, e a ansiedade-traço, a qual se refere a uma disposição pessoal, relativamente estável, a responder com ansiedade a situações estressantes e uma tendência a perceber um maior número de situações como ameaçadoras (CADE, 2002; GIUNTINI, 2006).

Na maioria das vezes a ansiedade leva a uma ação com o objetivo de reduzir ou extinguir uma ameaça, pode ser construtiva, ajudando a evitar danos e alertando a pessoa para a execução de atos que eliminem o perigo. No entanto, a ansiedade pode ser patológica em virtude de sua intensidade, duração e consequências, como uma resposta inadequada a determinado estímulo. A ansiedade patológica pode ser um sintoma de transtorno de ansiedade orgânico, caracterizado pela presença das características descritivas essenciais de uma ansiedade generalizada, ou transtorno de ajustamento com humor ansioso (SADOCK, 2007).

Por ser muitas vezes vista como algo comumente vivenciado por todos os indivíduos em algum momento da vida é necessário diferenciar a ansiedade normal da patológica, para isso deve-se considerar quanta ansiedade a pessoa vivencia em determinada situação, quanto tempo dura o episódio, com que frequência ela ocorre e o número de comportamentos evitativos que são provocados pela ansiedade. Outro aspecto importante a ser considerado é a avaliação da própria pessoa sobre as experiências de ansiedade (ZIMBARDO, 2002).

No último século foi observado um aumento expressivo no número de pessoas acometidas por transtornos de ansiedade, relacionado principalmente as transformações

ocorridas em níveis econômico, social e cultural. Essas mudanças acabaram por exigir que a população se adaptasse a um novo ritmo de vida (TWENG, 2000).

Estudantes universitários são um exemplo de população em que a ansiedade vem sendo estudada e relacionada à situação vivenciada. Ao ingressarem na faculdade, são submetidos a uma grande carga de estresse, devido a longas horas de estudo e cobranças pessoais de professores e familiares. Além disso, as transformações fisiológicas, neurológicas e psicológicas, decorrentes da transição entre a fase da adolescente e a fase de adulto, levam os estudantes a vivenciarem um período de crise, por exigir a adaptação a um novo papel social, o de adulto jovem (OLDS, 2000).

Assim, percebe-se a influência de duas principais circunstâncias no estado emocional dos estudantes: a entrada na universidade, situação considerada ansiogênica, e a passagem de uma fase de desenvolvimento para outra, situação considerada crise normativa. Essas circunstâncias podem ser associadas à ansiedade-estado e à ansiedade-traço (FERREIRA et al, 2009).

Alguns dados de literatura mostram análises da relação entre traço e estado de ansiedade e a situação vivenciada pelos estudantes universitários. Uma pesquisa com estudantes do curso de Medicina avaliou o estado de ansiedade e o traço de ansiedade, em dois momentos do curso: quando assistiam aulas e cumpriam as demandas acadêmicas, e quando, além de assistirem aulas, enfrentavam plantões médicos. Resultados mostraram que o estado de ansiedade teve aumento estatisticamente significativo no decorrer dos anos. Além disso, a ansiedade aumentou tanto para quem apresentava personalidade ansiosa (traço de ansiedade elevado) quanto para quem não apresentava essa característica (ALMONDES, 2002).

Em outra investigação, foi avaliada a ansiedade- traço e a ansiedade-estado de estudantes de Psicologia, em três momentos do curso: o primeiro período, momento de ingresso no curso; o oitavo período, momento de escolha da área de atuação profissional; e o nono período, momento de realização dos estágios curriculares. Observou-se que os estudantes do primeiro ano apresentaram escores acima da média esperada para estudantes universitários do ciclo básico, mostrando-se muito ansiosos, tanto com relação à situação momentânea, como às características disposicionais da população estudada (FERREIRA, 2003).

Esses fatores ansiogênicos podem interferir negativamente sobre alguns aspectos cognitivos, como o processo de aprendizagem, a redução de atenção e da concentração, diminuindo, assim, a aquisição de habilidades (MELEIRO AMAS, 2001).

## 2.2 ANSIEDADE EXPERIMENTAL

Na investigação pré-clínica modelos animais de ansiedade vêm sendo utilizados para selecionar novos fármacos com potencial terapêutico para os transtornos de ansiedade, bem como para investigar seu mecanismo de ação, ou ainda para testar hipóteses sobre a fisiopatologia desses transtornos (GRAEFF; ZANGROSSI, 2002). Experimentos que induzem ansiedade ou emoções correlatas em seres humanos são empregados em menor escala. Contudo, apesar de tais limitações, podem constituir-se em importante elo entre a pesquisa básica realizada em animais de laboratório e testes terapêuticos conduzidos em pacientes (GRAEFF, 2007).

Basicamente, há duas maneiras de produzir ansiedade experimental no ser humano: por meios químicos ou psicológicos. A primeira é representada, principalmente, pelos desafios (testes provocativos) químicos utilizados para induzir ataques de pânico. A segunda, por estímulos ou contextos ambientais que representem algum tipo de ameaça (GRAEFF, 2007). Estudos epidemiológicos evidenciaram que o medo de falar em público é o mais prevalente na população geral e sua prevalência independe de gênero, etnia e idade, o que tem despertado e estimulado estudos que avaliem e dimensionem tal situação específica (OSÓRIO, 2008).

Considerando-se a associação da ansiedade ao falar em público, foram propostos modelos experimentais de ansiedade envolvendo essa situação específica, caracterizados como simulação do falar em público (MCNAIR, 1982; GUIMARÃES, 1987). Tais modelos têm sido amplamente utilizados em contextos de investigação clínico experimental, sobretudo para avaliação da eficácia de psicotrópicos e intervenções psicoterapêuticas, mostrando-se para tal de grande valia (CHAVES, 2007, SILVA et al., 2001, GARCIA-LEAL et al., 2010).

Na literatura, encontram-se várias escalas com o objetivo de avaliar a ansiedade, sendo o Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE), de Spielberger et al., (1970) o mais utilizado (GAMA et al. 2008). Esse inventário é constituído de 40 afirmações, a respeito dos sentimentos do sujeito, distribuídas em duas partes. A primeira parte avalia a ansiedade-estado, enquanto a segunda avalia o traço ansioso. Cada parte consiste de 20 afirmações descritivas de sentimentos pessoais, os quais os sujeitos graduam em relação à intensidade com que estão ocorrendo naquele momento (parte I) ou em relação à frequência com que ocorrem geralmente (parte II), através de uma escala que varia de 1 a 4 pontos. O IDATE foi traduzido e validado para o nosso meio por Biaggio e Natalício em 1979 (BIAGGIO ;

NATALÍCIO , 1979) e, desde então, vem sendo revalidado em vários estudos (GIUNTINI, 2006, BRAGA, 2011).

### 2.3 MAGNÉSIO, VITAMINA B6 E ANSIEDADE

A etiologia pode ser atribuída a uma desregulação de neurotransmissores específicos tais como a dopamina, a serotonina e ao Ácido gama-aminobutírico (GABA) como potenciais causas para depressão e transtornos de ansiedade (CHRISTMAS; HOOD; NUTT, 2000; FURMARK, 2009). Estas hipóteses são baseadas nos resultados de tratamentos farmacológicos, mas não há ensaios clínicos que demonstrem a desregulação desses neurotransmissores como fatores causadores de ansiedade, o que potencialmente pode explicar porque o tratamento da ansiedade com antidepressivos é muitas vezes ineficaz (BALLON, 2008).

Além de antidepressivos, inibidores específicos da recaptação da serotonina (ISRS) e os benzodiazepínicos são utilizados para pacientes que sofrem de transtornos de ansiedade (DAVIDSON, 2001; CASCADE, KALALI, KENNEDY, 2009). No entanto, embora muitas vezes eficazes, estas drogas apresentam muitos efeitos colaterais indesejados, entre eles, idéias suicidas, diminuição atenção, disfunção sexual e dependência (CASCADE, KALALI, KENNEDY, 2009 ; O'BRIEN, 2005).

Como resultado, existe um crescente interesse no uso de métodos alternativos para o tratamento de vários tipos de ansiedade, *complementary and alternative medicines* (CAMs). Componentes fitoterápicos, assim como vitaminas e minerais (Vitamina B, magnésio) e aminoácidos (lisina, glicina), têm sido usados há séculos pela população para acalmar a mente e melhorar o humor. No entanto, a eficácia e segurança da utilização de CAMs para tratar a ansiedade, tanto como um sintoma e como um transtorno, começou a ser rigorosamente testados em ensaios clínicos apenas nos últimos 15 anos (KINRYS; COLEMAN; ROTHSTEIN; 2009; SAEED; BLOCH; ANTONACCI, 2007).

O termo nutracêutico pode ser definido como componentes alimentares ou os princípios ativos presentes nos alimentos que possuem efeitos benéficos para a saúde e que proporcionam melhorias na qualidade de vida, incluindo a prevenção ou tratamento de doenças (CHIAPPEDI; VINCENZI; BEJOR, 2012). Estes componentes podem abranger desde os nutrientes isolados, suplementos dietéticos na forma de cápsulas e dietas até os produtos benéficamente projetados, produtos herbais e alimentos processados (KWAK, 2001a; ROBERFROID, 2002; HUNGENHOLTZ, 2002; ANDLAUER, 2002). Os

nutracêuticos podem ser classificados como fibras dietéticas, ácidos graxos poliinsaturados, proteínas, peptídios, aminoácidos ou cetoácidos, minerais, vitaminas antioxidantes e outros antioxidantes (glutaciona, selênio) (ANDLAUER ; FÜRST, 2002; KWAK ; JUKES, 2001b).

Entre os nutracêuticos está o magnésio, um íon carregado positivamente, um cátion, que é envolvido em muitas funções metabólicas importantes e tem sido associado à ansiedade relacionada com distúrbios (ABRAHAM, 1983; POLESZAK ET AL., 2004). Participa como cofator em mais de 300 reações tais como: ligação hormonal ao receptor, fluxo de íons através das membranas, contração muscular, atividade neuronal, tônus vasomotor, excitabilidade cardíaca, liberação de neurotransmissores (TELICI et al., 2002). O magnésio está envolvido na atividade da serotonina e outros neurotransmissores, bem como na contração vascular, função neuromuscular e na estabilidade da membrana celular.

O magnésio chega ao organismo por meio da absorção intestinal no jejuno e no íleo com a absorção variando entre 11% e 65% do que foi ingerido. O rim é o principal regulador dos níveis corporais de magnésio de tal forma que é capaz de eliminar quase 100% do magnésio filtrado em caso de sobrecarga (MUÑOZ et al., 2005).

A Recomendação Dietética (*Recommended Dietary Allowances/RDA*) para o magnésio é de 400 a 420 mg diários para homens adultos e de 310 a 320 mg diários para mulheres adultas; no entanto, o consumo está bem abaixo desta recomendação, podendo chegar até uma ingestão 70% deficiente deste mineral e a grande prevalência desta deficiência vem sendo associada a diversas doenças crônicas. O magnésio encontra-se na maioria dos alimentos, porém, em concentrações variadas. São considerados alimentos com altas concentrações os vegetais escuros folhosos, oleaginosas, cereais integrais e frutas e legumes. O magnésio pode ser suplementado de formas diferentes, como óxido, hidróxido, quelato, sulfato e citrato (CHACKO et al., 2009). O magnésio tem sido utilizado no tratamento da ansiedade e desordens relacionadas à ansiedade. Até a última revisão sistemática, publicada em 2010, três testes em humanos haviam sido realizados observando os efeitos ansiolíticos do aumento na ingestão de magnésio em terapias de combinação (CARROLL, et al., 2000; HANUS; LAFON; MATHIEU, 2004), todos mostraram resultados favoráveis a ação ansiolítica do magnésio.

No primeiro estudo, foi realizado um tratamento durante 28 dias, com 80 participantes utilizando um multivitamínico constituído por magnésio, zinco e cálcio, o grupo que recebeu o multivitamínico apresentou redução da ansiedade (GHQ- Questionário de Saúde Geral) quando comparados ao grupo placebo, que não apresentou associação com melhora dos sintomas (CARROLL et al., 2000). Resultados obtidos pelo Hospital Anxiety and Depression

Scale, também mostrou uma diminuição dos sintomas da ansiedade para o grupo tratado com um multivitamínico . Os efeitos tornaram-se mais pronunciado com a continuidade do tratamento multivitamínico, porém não podem ser associados apenas a suplementação de magnésio.

Um segundo estudo publicado em 2000 analisou os efeitos do magnésio (200 mg) e vitamina B6 (50 mg) na ansiedade relacionada com o período pré-menstrual (SOUZA et al., 2000) . As mulheres foram divididas em grupos e suplementadas da seguinte maneira: 1) magnésio, 2) vitamina B6, 3) magnésio + B6, e 4) Placebo. As mulheres foram acompanhadas durante quatro ciclos menstruais, respectivamente. A ingestão média de magnésio neste estudo foi de aproximadamente 300 mg por dia para observação da sintomatologia. Foi solicitado as mulheres que mantivessem um registro de seus sintomas e categorizá-los em seis grupos: ansiedade, ânsia, depressão, hidratação, outros, e total. Os resultados mostraram que a combinação de magnésio e B6 propiciaram um efeito sinérgico que forneceu as mulheres um maior alívio da ansiedade relacionada com a tensão pré-menstrual . No entanto, quando tratadas apenas com magnésio os resultados foram semelhantes ao grupo placebo.

O terceiro estudo clínico foi realizado em 2004 e investigou os efeitos de três compostos em combinação, incluindo magnésio, versus placebo em pacientes diagnosticado com Transtorno de Ansiedade Generalizada (HANUS ; LAFON; MATHIEU, 2004). Os pesquisadores demonstraram que ambos os suplementos contendo magnésio e o placebo diminuiu drasticamente os sistemas de ansiedade com base em HAMA - Escala de Ansiedade de Hamilton, uma avaliação pessoal, e um avaliação médica, sugerindo um efeito placebo potencial para este tratamento.

Embora o mecanismo exato ainda não seja determinado, a suplementação de magnésio parece ser eficaz no tratamento da ansiedade e distúrbios relacionados com a ansiedade quando usado em combinações com outras vitaminas, minerais e extratos de ervas. No entanto mais pesquisas envolvendo suplementação de magnésio e sua farmacologia são necessárias para determinar se o magnésio em si possui efeitos ansiolíticos . No geral, a literatura disponível mostra que as suplementações com magnésio são geralmente bem toleradas e com muito poucos efeitos colaterais relatados. (SHAHEEN , LAKHAN; VIEIRA, 2010).

A vitamina B6 apresenta seis formas variantes (piridoxina, piridoxal, piridoxina, piridoxina 5'-fosfato, piridoxal 5'-fosfato, piridoxina 5'-fosfato), participa de aproximadamente 100 reações enzimáticas, ligadas ao metabolismo de aminoácidos e

glicogênio, e síntese e catabolismo de neurotransmissores. Os sintomas clássicos da deficiência não específicos são seborreia, dermatite, anemia macrocítica, convulsões, depressão e quadros de confusão (CLAYTON, 2006). A vitamina B6 pode ser encontrada em alimentos de origem animal e vegetal, assim como: vísceras, carne de aves, atum, leite, leguminosas, cereais integrais, legumes, banana e aveia. A vitamina B6 desempenha um papel muito importante no sistema nervoso central, além de atuar no metabolismo dos lipídeos e no transporte dos aminoácidos através da membrana celular (SILVA ; MURA, 2007).

A vitamina B6 é classificada como hidrossolúvel e é sensível à oxidação, a radiação ultravioleta, ao aquecimento e ao cozimento, nesses processos ocorrem perdas significativas entre 10 a 50% deste nutriente do alimento (VANNUCCHI ; MARCHINI, 2007). As fontes animais tendem a ter uma maior biodisponibilidade de vitamina B6 comparada as fontes vegetais (MAHAN ; STUMP, 2010). A absorção desta vitamina é feita através da difusão passiva destas três formas e acontece essencialmente no jejuno e no íleo. A forma mais abundante da piridoxina no sangue é a piridoxal fosfato, que é uma coenzima formada pela conversão das três formas da vitamina B6 (MAHAN ; STUMP, 2010).

A sua deficiência pode causar alterações dermatológicas e neurológicas como: queilose, dermatite seborréica, fraqueza, insônia, neuropatias periféricas, glossite, estomatite e anemia (MAHAN ; STUMP, 2010). A suplementação de vitamina B6 é recomendada somente nos casos de deficiência e associada à reposição de outras vitaminas do complexo B (VANNUCCHI ; MARCHINI, 2007). A toxicidade desta vitamina é relativamente baixa, mesmo com a suplementação de doses altas (MAHAN ; STUMP, 2010).

Alguns estudos relatam que a deficiência de vitamina B6 pode estar relacionada com os sintomas da tensão pré-menstrual, o uso da suplementação desta vitamina diminui os sintomas causados pela TPM, devido ao envolvimento da piridoxina na eliminação do excesso de estrogênio. A vitamina B6 também auxilia na melhora dos sintomas da depressão e na redução de convulsões epiléticas (ANDERS et al., 2001).

Uma revisão envolvendo ensaios de vitamina B6 e ansiedade foi publicada em 1999 (WYATT et al., 1999). O estudo relacionava os sinais de ansiedade em mulheres com Síndrome Pré Menstrual (SPM), esses autores concluíram que os estudos apresentavam falhas metodológicas, os dados obtidos indicam que a suplementação com vitamina B6 parece reduzir a SPM e atuando beneficemente sobre a depressão associada com SPM. Em todos os estudos analisados, a avaliação da ansiedade foi realizada por escalas analógicas direcionadas para tal fim, além de entrevistas e autoanálise dos participantes.

Neste projeto de pesquisa os efeitos da administração em dose única de magnésio e vitamina B6 sobre os sintomas da ansiedade, foram analisados utilizando o Teste de Simulação de Falar em Público, modelo validado e desenvolvido por McNair et al., (1982) e modificado por Guimarães et al.,(1987), modelo utilizado em larga escala (GUIMARÃES, et al., 1987; ZUARDI, et al., 1993). A análise dos efeitos do magnésio, bem como da vitamina B6 e B6 + magnésio, nesta metodologia ainda não tinha sido documentado na literatura científica consultada o que corroborou para a necessidade e justificativa da execução deste trabalho.

### 3 METODOLOGIA

#### 3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo clínico experimental, fase I, randomizado, controlado. A pesquisa foi realizada na Universidade Federal da Paraíba, campus I, localizada no município de João Pessoa – Paraíba, durante o período de fevereiro a dezembro de 2012.

#### 3.2 SUJEITOS E DISTRIBUIÇÃO EXPERIMENTAL

##### 3.2.1 Sujeitos

A amostra foi formada por estudantes universitárias saudáveis, com idade entre 18 e 30 anos e participaram do estudo de forma voluntária. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido - TCLE (APÊNDICE 2).

##### 3.2.2 Critérios de Inclusão

Para participar do estudo, os voluntários precisaram obedecer aos seguintes critérios:

- Estar em plena condição de saúde clínica;
- Ter voluntariedade e disponibilidade para envolvimento na pesquisa.

##### 3.2.3 Critérios de Exclusão

- Ter qualquer comprometimento quanto ao estado funcional, transtorno somático ou psiquiátrico e infecções;
- Estar grávida;
- Ter usado algum medicamento, substância e/ou recurso nutricional que interfira no grau de ansiedade, além de suplementos que continham magnésio e vitamina B6 há pelo menos 3 meses antes do estudo.

#### 3.3 DISTRIBUIÇÃO AMOSTRAL

Após a seleção dos sujeitos, os mesmos foram inseridos de forma randomizada em um dos quatro grupos:

**Controle – G1**, este grupo não recebeu nenhuma intervenção e iniciou o TSFP experimental 50 minutos após a administração das cápsulas ;

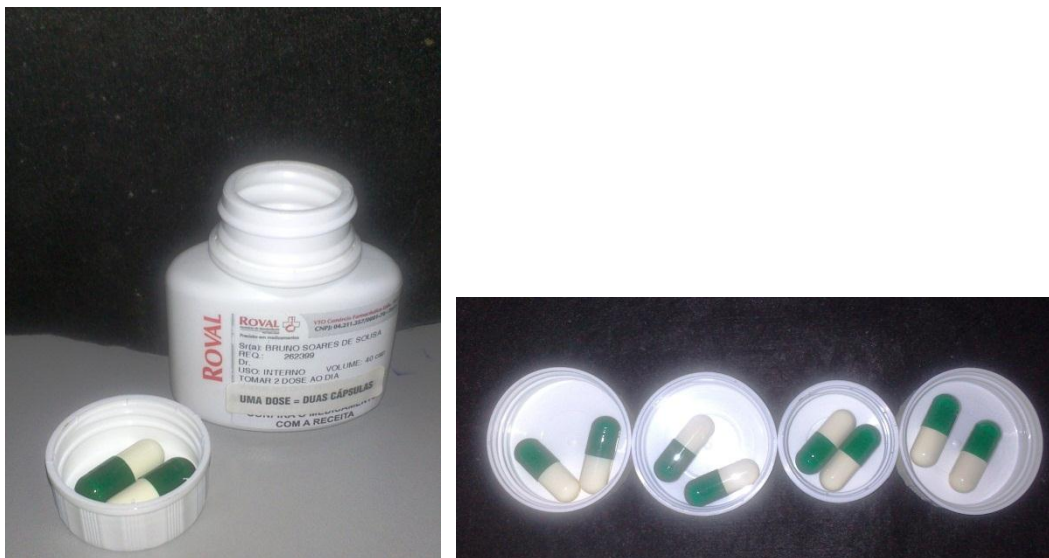
**Magnésio - G2**, este grupo recebeu o nutracêutico à base de magnésio em dose única e iniciou a sessão experimental 50 minutos após a administração da substância;

**Magnésio+ B6 – G3**, este grupo recebeu o nutracêutico à base de magnésio e vitamina B6 em dose única e iniciou a sessão experimental 50 minutos após a administração da substância;

**B6 – G4**, este grupo recebeu o nutracêutico à base de vitamina B6 em dose única e iniciou a sessão experimental 50 minutos após a administração da substância.

Cada grupo foi composto por quinze voluntários (Resolução 251/97 do Conselho Nacional de Saúde), logo a amostra total foi constituída por sessenta indivíduos. A utilização de 50 minutos entre o momento basal e o início do experimento foi baseado no tempo médio de absorção de vitaminas e minerais, uma vez que inexitem qualquer outra metodologia que pudesse ser empregada e que sido determinada a partir da farmacocinética de vitaminas e minerais.

A administração dos Nutracêuticos foi realizada por meio de duas cápsulas contendo 200 mg da mesma( Souza, 2000), exceto o grupo controle que também receberam duas cápsulas , porém sem nenhuma substância ativa. As cápsulas possuíam o mesmo tamanho e foram acondicionadas em recipientes similares, porém o pesquisador tinha a codificação que diferenciava cada um dos grupos. Foram manipuladas pela Indústria Farmacêutica Roval ®, sem nenhum conflito de interesse de ambas as partes. FIGURA 1



**FIGURA 1:** Cápsulas utilizadas para suplementação dos grupos com os nutracêuticos

### 3.4 INSTRUMENTOS E PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

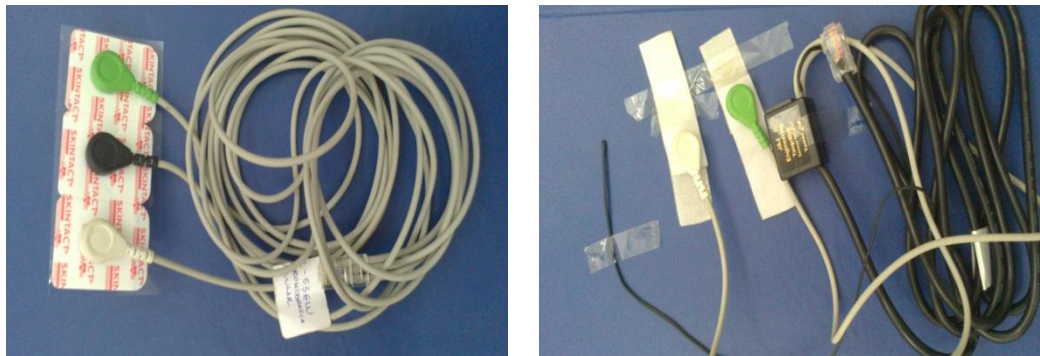
#### 3.4.1 Indução da ansiedade humana

A ansiedade humana experimental foi induzida pelo Teste de Simulação de Falar em Público (TSFP), elaborado por McNair et al. (1982), modificado e validado no Brasil por

Guimarães et al. (1989). Este modelo provoca ansiedade pelo ato de colocar o voluntário para falar diante de uma videocâmara.

### 3.4.2 Medidas fisiológicas para avaliação da ansiedade

Os parâmetros fisiológicos avaliados foram Pressão Arterial (PA), Frequência Cardíaca (FC), Temperatura da Extremidade (TE) e Condutância Elétrica da Pele (CEP). A PA e FC foram medidas através de um tensiômetro digital, o qual foi fixado no punho esquerdo do voluntário. A unidade de medida utilizada na captação da PA foi milímetros de mercúrio (mmHg) e na captação da FC batimentos por minuto (bpm). Para a captação da TE foi fixado um sensor térmico no dedo médio da mão contra dominante e para a detecção da CEP foram fixados dois eletrodos, um no dedo indicador e outro no dedo anular da mão contra dominante. Tais medidas foram registradas por meio do equipamento Fisiógrafo I-330-C2 Plus Clinical System<sup>®</sup>. FIGURA 2 e 3



**FIGURA 2:** Fisiógrafo I-330-C2 Plus Clinical System<sup>®</sup>, eletrodos da eletromiografia, CEP e TE.



**FIGURA 3:** Fisiógrafo I-330-C2 Plus Clinical System<sup>®</sup>.

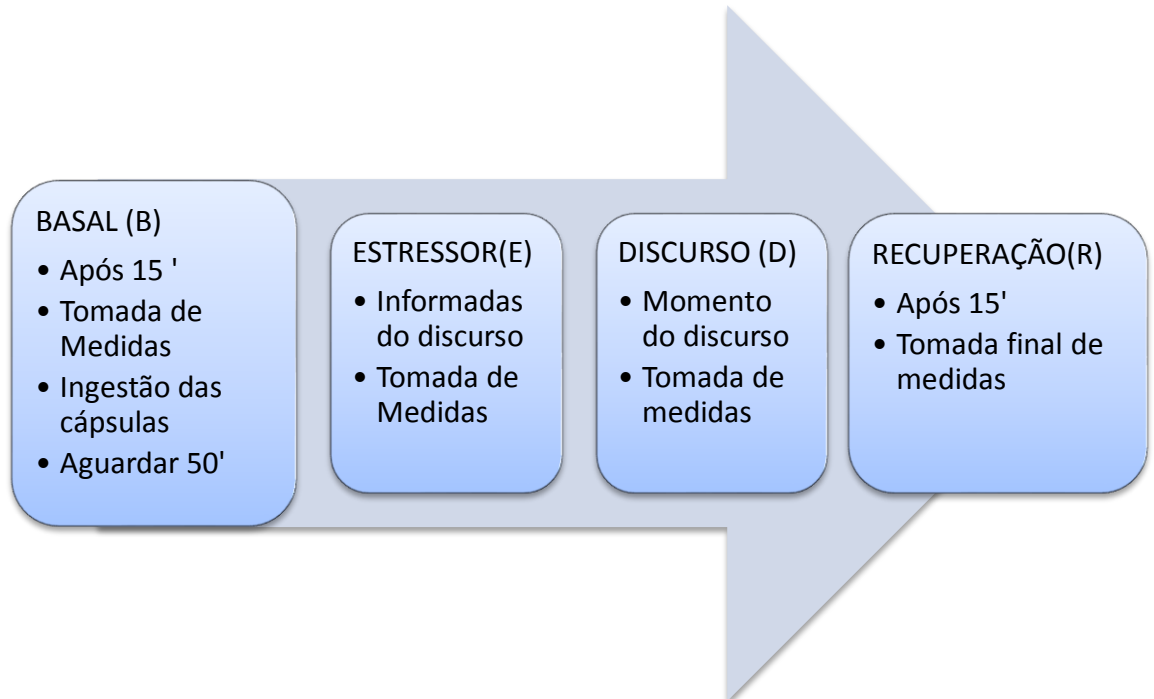
### 3.4.3 Medidas psicológicas para avaliação da ansiedade

Os parâmetros psicológicos avaliados neste estudo foram a ansiedade-traço e a ansiedade-estado, os quais foram investigados através da aplicação do Inventário de Ansiedade Traço – Estado (IDATE). Para a avaliação da ansiedade-traço, que é uma característica relativamente estável e depende do estilo de personalidade do indivíduo foi utilizado o IDATE-T( ANEXO 1). Cada voluntário avaliado pode somar escores que variam entre 20 e 80 pontos. A ansiedade pode ser categorizada de acordo com escore obtido pelo indivíduo: baixa ansiedade, de 20 a 40 pontos; média ansiedade, de 40 a 60 pontos e alta ansiedade, de 60 a 80 pontos. A ansiedade – estado, característica de um determinado momento avaliado, foi utilizado o IDATE-E( ANEXO 2). sendo classificado com os mesmos escores do IDATE-T.

### 3.4.4 Procedimento experimental

Todo o procedimento experimental ocorreu em uma única sessão que consistiu de quatro momentos: basal (B), estressor (E), discurso (D) e recuperação (R). Antes do momento inicial a voluntária foi instrumentada por meio da fixação dos eletrodos e do tensiômetro, em seguida elas permaneceram quinze minutos de repouso para regularização dos parâmetros fisiológicos e na sequência deu-se início à sessão experimental. No momento inicial, após os 15 minutos de repouso, foram mensurados o IDATE-T, IDATE-E, PA, FC, TE e CEP dos voluntários. Após a mensuração destes parâmetros, as participantes receberam as cápsulas com os nutracêuticos e o controle e após 50 minutos elas foram submetidas ao próximo momento (E). No momento estressor, o qual avalia a ansiedade antecipatória, as voluntárias foram informadas que teriam que realizar um discurso improvisado, cujo tema envolveria episódios que mais provocaram ansiedade durante as suas vidas, e que este discurso seria registrado por uma câmera de vídeo. Na sequência as voluntárias foram solicitadas a preparar o discurso e para isto teriam um intervalo de tempo de 2 minutos (podendo neste tempo organizar por escrito suas ideias) e 4 minutos para realizar o discurso. Passados 2 minutos, após o preparo do discurso, antes de cada voluntário iniciar o mesmo, os parâmetros psicológicos e fisiológicos foram mensurados (IDATE-E, PA, FC, TE e CEP). Após a finalização das medidas psicológicas e fisiológicas iniciou-se o momento do discurso, onde o discurso foi iniciado e interrompido após os 2 minutos iniciais para mais uma mensuração dos parâmetros psicológicos e fisiológicos (IDATE-E, PA, FC, TE e CEP). Em seguida o voluntário deu sequência ao seu discurso. O momento final iniciou-se 15 minutos após o

término do discurso, para que voluntários tivessem seus parâmetros normalizados. As medidas psicológicas e fisiológicas (IDATE-E, PA, FC, TE e CEP) foram reavaliadas. Ao término do experimento, a voluntária era convidada a responder um questionário de efeitos adversos. (APÊNDICE 3).



**Figura 4:** Diagrama das fases do Teste de Simulação de Falar em Público.

### 3.5 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi desenvolvido seguindo as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos, contidas nas resoluções de nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 1996). Antes de ser desenvolvido obteve a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Lauro Wanderley da Universidade Federal da Paraíba, cuja certidão foi emitida em 10/12/2011 sob protocolo número 0477/2011 (ANEXO 3).

### 3.6 TRATAMENTO ESTATÍSTICO

A análise estatística foi realizada utilizando o programa estatístico GraphPad Prism (version 6.00, GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA). Na análise entre os grupos experimentais, quando comparado os parâmetros fisiológicos PA, FC e CEP foi realizado o teste ANOVA (one way) e pós-teste de Bonferroni, o parâmetro TE foi analisado realizando o teste de Kruskal-Wallis e pós-teste de Dunns. Na comparação entre as fases de cada grupo experimental para os parâmetros fisiológicos foi utilizado o teste ANOVA de medidas repetidas e pós-teste de Bonferroni, o parâmetro TE analisado realizando o teste de Friedman e pós-teste de Dunns. Para a análise entre os grupos experimentais considerando o IDATE-T e o IDATE-E foi realizado o teste de Kruskal-Wallis e pós-teste de Dunns. Entre as fases de cada grupo experimental na avaliação do IDATE-T e do IDATE-E foi realizado o teste de Friedman e pós-teste de Dunns. Os resultados foram considerados significativos quando apresentaram um nível de significância de 95% ( $P < 0,05$ ).

## REFERÊNCIAS

American Psychiatric Association- Washington, DC: American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed., text revision, 2000.

ANDERS, L., et al. Reader's Digest Livros: O poder de cura de vitaminas, minerais e outros suplementos. P. 378-79. 1. ed. Rio de Janeiro, 2001.

ADAMS, P.W.; et al. Effects of pyridoxine hydrochloride upon depression associated with oral contraception. **Lancet**. v. 1 p.897-904, 1973.

ALMEIDA-FILHO, N.; et al. Estudo multicêntrico de morbidade psiquiátrica brasileira: aspectos metodológicos e estimativas de prevalência. **Br J Psychiatry**. v.171, p. 524-9, 1997.

ALMONDES, K.M. et al. Ansiedade em estudantes de medicina: uma realidade desnecessária. **Revista Saúde**. v.16, p. 17-24, 2002.

ALDAY, M. E., et al. Magnésio en anestesia y reanimación. **Rev Esp. Anestesiol Reanim**. v.52, P.222-234, 2005.

ANDLAUER, W.; FÜRST, P. Nutraceuticals: a piece of history, present status and outlook. **Food Research International**. v. 35, p. 171-176, 2002.

ANDERS, L., et al. O poder de cura de vitaminas, minerais e outros suplementos. 1. ed. Rio de Janeiro: Reader's Digest Livros, P. 378-79, 2001.

BENDICH, A; COHEN, N. M. Vitamin B6. **Annals of the New York Academy of Sciences**. v.585, p. 321-330, 1990.

BIAGGIO, A.M.B.; NATALÍCIO, L. Manual para o Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE). Rio de Janeiro: Centro Editor de psicologia Aplicada (CEPA), 1979.

BALLON, D. Centre for Addiction and Mental Health Anxiety Disorders: An Information Guide Toronto, Canada, 2008.

BRAGA, J.E.F. Ensaios Farmacológicos Clínicos com extrato das raízes do Panax ginseng C.A. Meyer no controle da Ansiedade. Tese de Doutorado. 141p. Universidade Federal da Paraíba/UFPB. João Pessoa, 2011.

BRAGA, J. E. F. et al. Ansiedade patológica: bases neurais e avanços na abordagem psicofarmacológica. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**. v.14, n.2, p.93-100, 2010.

CHIAPPEDI, M.; VINCENZI, S.; BEJOR, M. . Nutraceuticals in psychiatric practice. *Recent Pat CNS Drug Discov*. v.7, p. 163-172, 2012.

CASCADE, E.; KALALI , A.H.; KENNEDY, S.H. Real-World Data on SSRI Antidepressant Side Effects. **Psychiatry (Edgmont)**. v. 6, p.16-18, 2009.

CADE, N.V. O modelo cognitivo-comportamental em grupo e seus efeitos sobre as estratégias de enfrentamento, os estados emocionais e a pressão arterial de mulheres hipertensas. Tese. São Paulo: Escola de Enfermagem da USP; 2002.

CHACKO, S.A., et al. Relations of dietary magnesium intake to biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in an ethnically diverse cohort of postmenopausal women. **Diabetes care**. v.33, p.304-10, 2009.

CARROLL, D. et al. The effects of an oral multivitamin combination with calcium, magnesium, and zinc on psychological well-being in healthy young male volunteers: A double-blind placebo-controlled trial. **Psychopharmacology**. v.150, p. 220–225, 2000.

CLAYTON, P. T. B6-responsive disorders: a model of vitamin dependency. **J Inherit Metab Dis**. v. 29, p.317-26, 2006.

CASTILLO, et al. Transtornos de Ansiedade. **Rev. Bras. Psiquiatr**. v.22, p. 20-23, 2000.

CHRISTMAS, D., HOOD, S. Nutt D: Potential novel anxiolytic drugs. **Curr Pharm**: v. 14, p. 3534-3546, 2008.

CHAVES, D.I. Efeito da ocitocina sobre a ansiedade experimental em voluntários saudáveis. Dissertação de mestrado. Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo; 2007.

DAVIDSON, J.R. Pharmacotherapy of generalized anxiety disorder. **J Clin Psychiatry**. v.62, p.46-50, 2001.

FERREIRA, C. L.; et al . Universidade, contexto ansiogênico? Avaliação de traço e estado de ansiedade em estudantes do ciclo básico. **Ciênc. saúde coletiva**. v. 14, 2009 .

GAMA, et al. Ansiedade-traço em estudantes universitários de Aracaju (SE). **Revista de Psiquiatria**. v.30, p.19-24, 2008.

GIUNTINI, P. B. Avaliação do estado da ansiedade em pacientes submetidos a cirurgias eletivas sob regime ambulatorial ou sob regime de internação. Tese Doutorado. 96p. Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto/USP. Ribeirão Preto, 2006.

GRAEFF, F.G.; ZANGROSSI, H. - Animal models of anxiety disorders. In: D'haenen, H.; Den Boer, J.A.; Westenberg, H.; Willner, P. (eds.). **Textbook of biological psychiatry**. John Wiley & Sons, London, pp. 879-893, 2002.

GRAEFF, F. G. Ansiedade experimental humana. **Revista de Psiquiatria**. v.34, p. 251-253, 2007.

GUIMARÃES, F.S.; ZUARDI, A.W.; GRAEFF, F.G. Effect of Chlorimipramine and Maprotiline on Experimental Anxiety in Humans. **Journal of Psychopharmacology**. v.1, p.184-192,1987.

GARCIA-LEAL,C.; et al. Anxiety and salivary cortisol in symptomatic and nonsymptomatic panic and healthy volunteers performing simulated public speaking. **Psychiatry Research**: v.133, p. 239-252, 2005.

HUNGENHOLTZ, J.; SMID, E. Nutraceutical production with food-grade microorganisms. **J. Current Opinion in Biotechnology**. v. 13, p. 497-507, 2002.

HANUS, M.; LAFON, J.; MATHIEU, M. Double-blind, randomised, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of a fixed combination containing two plant extracts (*Crataegus oxyacantha* and *Eschscholtzia californica*) and magnesium in mild-to-moderate anxiety disorders. **Current Medical Research Opinion**. v.20, p.63–71, 2004.

Ipq – HCFMUSP - Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – São Paulo, 2011.

KINRYS, G.; COLEMAN, E.; ROTHSTEIN, E. Natural remedies for anxiety disorders: potential use and clinical applications. **Depress Anxiety**. v. 26, p.259-265, 2009.

KAPLAN, H. L.; SADOCK, B. J. *Compêndio de Psiquiatria*. 2.<sup>a</sup> ed., Porto Alegre: Artes Médicas, 1990.

KWAK, N.; JUKES, D. J. Functional foods. Part 1: The development of a regulatory concept. **Food Control**. v. 12, p. 99-107, 2001a.

LAKATOS, B., et al. The role of essential metal ions in the human organism and their oral supplementation to the human body in deficiency states. **Orvosi Hetilap (Orv Hetil)**. v. 145, p.1315-1324, 2004.

LANDEIRA-FERNANDEZ, J., CRUZ, A. P. M. Intersecções entre psicologia e neurociências: Medo e dor e a origem da ansiedade e do pânico. Rio de Janeiro, RJ: MedBook. P. 217-239, 2007).

LEPINE, J.P. The epidemiology of anxiety disorders: prevalence and societal costs. **J Clin Psychiatry**. V.63, p.14:4-8, 2002.

LORICCHIO, T. M. B.; LEITE, J. R. Estresse, ansiedade, crenças de autoeficácia e o desempenho dos bacharéis em Direito. **Aval. psicol**. v. 11, 2012 .

MELEIRO, A. O médico como paciente. **Revista ABAP-APAL**. v. 10, p. 5-7, 1988, São Paulo:Lemos Editorial; 2001.

McNAIR, D.M.; et al. Simulated public speaking as a model of clinical anxiety. **Journal of Psychopharmacology**. v.77, p.7-10,1982.

MAHAN, L.K.; ESCOTT-STUMP, S. Alimentos, nutrição e dietoterapia. 12<sup>a</sup> Ed. São Paulo: Roca; 2010. p. 1110-22.

MARTINEZ, A., et al. Ansiedade social em estudantes universitários: preocupações mais emergentes. **Revista Unicastelo**. v. III, p.185-192, 2000.

NARDI, A.E. Re: Ouvir o passado: história, psiquiatria e ansiedade. **Can J Psychiatry**. P.51-61, 2006.

OSORIO, F.L; CRIPPA, J.A S.; LOUREIRO, S.R. Escala para auto-avaliação ao falar em público (SSPS): adaptação transcultural e consistência interna da versão brasileira. **Rev. psiquiatr. clín.** v. 35, 2008 .

OLIVEIRA, M. A.; DUARTE, A. M. M. Controle de respostas de ansiedade em universitários em situações de exposições orais. **Revista Brasileira de Terapia Comportamental e Cognitiva**. v. 6, p. 183-199, 2004.

O'BRIEN ,C.P. Benzodiazepine use, abuse, and dependence. **J Clin Psychiatry**. v.66, p.28-33, 2005.

WYATT, K.M.; et al. Efficacy of vitamin B-6 in the treatment of premenstrual syndrome: systematic review. **BMJ**. v. 318, p.1375–1381, 1999.

VALADARES, G.C.; et al. Transtorno disfórico pré-menstrual revisão-conceito, história, epidemiologia e etiologia. **Rev Psiquiatr Clin**. v. 33 ,p. 117-23, 2006.

PAPALIA, D.E., OLDS, S.W. Desenvolvimento humano. Porto Alegre: Artes Médicas Sul; 2000.

POLESZAK, E. et al. D-serine, a selective glycine/N-methyl-D-aspartate receptor agonist, antagonizes the antidepressant-like effects of magnesium and zinc in mice. **Pharmacol.** v.60, p. 996-1000, 2008.

ROBERFROID, M. Functional food concept and its application to prebiotics. **Digestive and Liver Disease.** v. 34, Suppl. 2, p. 105-10, 2002.

SAEED, S.A.; BLOCH, R.M.; ANTONACCI, D. Herbal and dietary supplements for treatment of anxiety disorders. **J. Am Fam Physician** .v.76, p.549-556, 2007.

SOUZA, M.C; et al. A synergistic effect of a daily supplement for 1 month of 200 mg magnesium plus 50 mg vitamin B6 for relief of anxiety-related premenstrual syndrome: A randomized, double-blind, crossover study. **J Women's Health Gend Based Med.** v.9, p.131-139, 2000.

SEROISKA, M. A.; KIKUCHI, M. M.; LOPES, S. S. Acupuntura Auricular no Tratamento do Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG). *Fédération Internationale d'Education Physique – FIEP*. **FIEP BULLETIN: v.83, 2013.**

SHAHEEN , LAKHAN; VIEIRA, F. K. Nutritional and herbal supplements for anxiety and anxiety-related disorders: systematic review. **Nutr. J.** v.9, p.42, 2010.

SADOCK, B. J.; SADOCK, V. A. *Compêndio de Psiquiatria: ciências do comportamento e psiquiatria clínica.* 9 ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.

TELICI, L., et al. Evaluation of effects of magnesium sulphate in reducing intraoperative anaesthetic requirements. **Br J Anaesth.** v.89, p.594-598, 2002.

WENGE, J.M. The age of anxiety? Birth cohort change in anxiety and neuroticism, 1952-1993. **Journal of Personality and Social Psychology.** v.79, p. 1007-1021, 2000.

ZIMBARDO, P. *A timidez.* Tradução: M. P. Monteiro. Lisboa: Edições 70, 2002.

**APÊNDICES**

ARTIGO

APÊNDICE 1

**ARTIGO**

EFEITOS ANSIOLÍTICOS DE MAGNÉSIO E VITAMINA B6 EM UMA ÚNICA ADMINISTRAÇÃO EM HUMANOS

ANXIOLYTIC EFFECTS OF NUTRACEUTICALS IN A SINGLE ADMINISTRATION IN HUMANS

**TÍTULO DA REVISTA:** BRITISH JOURNAL OF NUTRITION

**ÁREA:** NUTRIÇÃO

**QUALIS:** A1

**ISSN:** 0007-1145

**FATOR DE IMPACTO:** 3.013

EFEITOS ANSIOLÍTICOS DE MAGNÉSIO E VITAMINA B6 EM UMA ÚNICA  
ADMINISTRAÇÃO EM HUMANOS

ANXIOLYTIC EFFECTS OF NUTRACEUTICALS IN A SINGLE ADMINISTRATION IN  
HUMANS

- 1- Bruno Soares de Sousa, Especialista.<sup>1</sup>
- 2- Dandara Antônia Felizardo de Figueiredo, Especialista.<sup>1</sup>
- 3- Fernanda da Fonseca Freitas, Mestre.<sup>1</sup>
- 4- Maria da Conceição Rodrigues Gonçalves, Doutora.<sup>1</sup>
- 5- Liana Clébia Soares de Moraes, Doutora.<sup>1</sup>

UFPB Universidade Federal da Paraíba

Cidade Universitária - João Pessoa - PB - Brasil - CEP: 58051-900 Fone: +55 (83) 3216-7200

## Resumo

O objetivo deste estudo foi investigar o potencial ansiolítico do Magnésio e da Vitamina B6 em estudantes universitárias utilizando um modelo de indução experimental de ansiedade, por meio da avaliação dos parâmetros fisiológicos e psicológicos. O estudo teve caráter experimental, randomizado e controlado. Foi composto por sessenta estudantes, do sexo feminino, distribuídas em um dos quatro grupos experimentais : Controle; Magnésio; Magnésio + Vitamina B6; Vitamina B6. A ansiedade humana experimental foi induzida pelo Teste de Simulação de Falar em Público (TSFP) e foi avaliada por meio de parâmetros fisiológicos (Pressão Arterial Sistêmica, Frequência Cardíaca, Temperatura de Extremidades, Condutância Elétrica da Pele) e de parâmetros psicológicos (Inventário de ansiedade Traço e Estado). O comportamento das medidas fisiológicas e psicológicas foi acompanhado nos quatro momentos do teste, Basal (B), Pré - estresse (PT), Performance (S) e Final (F) e foram avaliados de duas formas: comportamento entre os grupos suplementados e entre as fases em cada um dos respectivos grupos. No momento do discurso a pressão arterial diastólica foi menor no grupo B6 comparado ao controle ( $P < 0,05$ ), houve ainda diminuição da condutância no grupo B6 ( $P < 0,01$ ), no grupo Magnésio + B6 ( $P < 0,05$ ) e no grupo B6 ( $P < 0,05$ ) comparados ao grupo controle. No momento final a condutância foi menor no grupo B6 comparado ao controle ( $P < 0,05$ ). O IDATE-T demonstrou que as universitárias apresentavam níveis de ansiedade moderado (IDATE-T 40-60 pontos). Na comparação entre os grupos observou-se que todos os indivíduos dos respectivos grupos já iniciavam o teste com um grau de ansiedade moderada (IDATE-E 40 - 60 pontos). No momento final houve diminuição no score do IDATE-E em ambos os grupos, onde os mesmos passaram a ser classificados com grau de ansiedade baixa (IDATE-E  $< 40$  pontos) ( $P > 0,05$ ). A utilização de Magnésio e de vitamina B6, na concentração de 200 mg apresentou resultados suficientes que comprovam sua eficácia no controle de alguns sintomas da ansiedade, aqui induzida de forma experimental, apresentando menores valores de CEP durante a ansiedade antecipatória e tendo a vitamina B6 apresentado valores menores da PAD no momento da performance do discurso, o que significa afirmar que em relação ao grupo controle as participantes apresentaram menor variabilidade.

Palavras-chave: magnésio, vitamina B6, ansiedade, mulheres.

## Introdução

A ansiedade é uma reação vivenciada normalmente por todos os indivíduos, sendo considerada normal quando a mesma não interfere no comportamento dos mesmos, porém passa a ser reconhecida como patológica quando se manifesta de forma intensa e desproporcional ao estímulo que a provocou, levando a uma diminuição na qualidade de vida, perda de desempenho e desconforto emocional <sup>1,2</sup>.

Diferentes modelos teóricos têm sido propostos ao longo dos anos para explicar ansiedade como um processo complexo, sem que haja um consenso com relação ao tema. Duas perspectivas principais predominam nesta discussão. A primeira visão entende que a ansiedade é um estado afetivo contínuo, que apresenta um aspecto saudável e outro patológico, para diferenciar ansiedade normal da patológica é necessário considerar quanta ansiedade a pessoa vivencia em determinada situação, quanto tempo dura o episódio, com que frequência ela ocorre e o número de comportamentos evitativos disfuncionais que são provocados pela ansiedade. De acordo com a lei de Yerkes-Dodson, certos níveis de ansiedade são necessários para que a execução de atividades diárias aconteça da melhor forma possível. Entretanto, níveis excessivos podem se tornar patológicos e interferir no funcionamento normal do indivíduo <sup>3,4</sup>.

Na investigação pré-clínica modelos de ansiedade em animais vêm sendo utilizados para selecionar novos fármacos com potencial terapêutico para os transtornos de ansiedade, bem como para investigar seu mecanismo de ação, ou ainda para testar hipóteses sobre a fisiopatologia desses transtornos <sup>5</sup>. Experimentos que induzem ansiedade ou emoções correlatas em seres humanos são empregados em menor escala. Contudo, apesar de tais limitações, podem constituir-se em importante elo entre a pesquisa básica realizada em animais de laboratório e testes terapêuticos conduzidos em pacientes <sup>6</sup>.

Estudos epidemiológicos evidenciaram que o medo de falar em público é o mais prevalente na população geral e sua prevalência independe de gênero, etnia e idade, o que tem despertado e estimulado estudos que avaliem e dimensionem tal situação específica <sup>7</sup>. Considerando-se a associação da ansiedade ao falar em público, foram propostos modelos experimentais de ansiedade envolvendo essa situação específica, caracterizados como simulação do falar em público <sup>8,9</sup>. Tais modelos, entre eles o TSFP, têm sido amplamente utilizados em contextos de investigação clínico experimental, sobretudo para avaliação da eficácia de psicotrópicos e intervenções psicoterapêuticas, mostrando-se para tal de grande valia <sup>10, 11, 12</sup>.

A etiologia dos transtornos de ansiedade pode ser atribuída a uma desregulação de neurotransmissores específicos tais como a dopamina, a serotonina e ao Ácido gama-aminobutírico (GABA) como potenciais causas para depressão e transtornos de ansiedade<sup>13, 14</sup>. Estas hipóteses são baseadas nos resultados de tratamentos farmacológicos, mas não há ensaios clínicos que demonstrem a desregulação desses neurotransmissores como fatores causadores de ansiedade, o que potencialmente pode explicar porque o tratamento da ansiedade com antidepressivos é muitas vezes ineficaz<sup>15</sup>.

Além de antidepressivos, inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) e os benzodiazepínicos são utilizados para pacientes que sofrem de transtornos de ansiedade. No entanto, embora muitas vezes eficazes estas drogas apresentam muitos efeitos colaterais indesejados, tais como: idéias suicidas, diminuição atenção, disfunção sexual e dependência<sup>16,17, 18</sup>. Como resultado, existe um crescente interesse no uso de métodos alternativos para o tratamento de vários tipos de transtornos de ansiedade, *complementary and alternative medicines* (CAMs). Componentes fitoterápicos, assim como vitaminas a citar vitamina B6, aminoácidos e alguns componentes minerais como o magnésio têm sido usados há séculos pela população para acalmar a mente e melhorar o humor<sup>18</sup>.

Neste estudo o potencial ansiolítico da administração única de magnésio e de vitamina B6 foi analisado utilizando o Teste de Simulação de Falar em Público. A análise dos efeitos do magnésio, bem como da vitamina B6 e B6 + magnésio em uma única administração em humanos utilizando esta metodologia ainda não tinha sido documentado na literatura científica consultada, o que corroborou para a necessidade e justificativa da execução deste trabalho. Visto que os transtornos de ansiedade estão entre os transtornos mais comumente observados tanto na população geral quanto nos serviços de atenção primária à saúde, é relevante a averiguação de métodos não farmacológicos para o seu tratamento<sup>19</sup>.

## MATERIAIS E MÉTODOS

### **Delineamento do estudo**

O estudo seguiu as normas estabelecidas na resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), que regulamenta a pesquisa em seres humanos, teve caráter experimental, randomizado e controlado. A pesquisa foi realizada na Universidade Federal da Paraíba, Centro de Ciências da Saúde, campus I, localizada no município de João Pessoa – Paraíba, durante o período de outubro a dezembro de 2012.

### **SUJEITOS E DISTRIBUIÇÃO EXPERIMENTAL**

#### **Sujeitos**

A amostra foi formada por sessenta estudantes universitárias com idade entre 18 e 30 anos e participaram do estudo de forma voluntária. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido – TCLE, certidão de protocolo 0477/2011- Hospital Universitário Lauro Wanderley/UFPB. Foram incluídos no estudo voluntárias que não apresentassem patologias associadas e com disponibilidade para envolvimento na pesquisa e excluídas as que utilizavam medicação ansiolítica.

#### **Distribuição Amostral**

Após a seleção as participantes foram inseridas de forma randomizada em um dos quatro grupos, cada grupo foi formado por 15 voluntárias totalizando 60 participantes, conforme Resolução 251/97 do CNS:

**Controle** - este grupo recebeu duas cápsulas sem substância ativa, amido de milho (200 mg) em dose única, **Magnésio** - este grupo recebeu duas cápsulas de magnésio (200 mg) em dose única, **Magnésio+ Vitamina B6** – este grupo recebeu duas cápsulas de magnésio e vitamina B6 (200 mg cada) em dose única, **Vitamina B6** – este grupo recebeu duas cápsulas de vitamina B6 (200 mg) em dose única. A administração dos Nutracêuticos foi realizada por meio de duas cápsulas contendo 200 mg de Magnésio, Vitamina B6, Magnésio + Vitamina B6, Amido de Milho (controle)<sup>19</sup>. As cápsulas possuíam o mesmo tamanho e foram acondicionadas em recipientes similares, distribuídas pelo pesquisador principal que tinha codificação dos grupos. Foram manipuladas pela Indústria Farmacêutica Roval®, sem nenhum conflito de interesse de ambas as partes.

### **INSTRUMENTOS E PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS**

#### **Indução da ansiedade humana**

A ansiedade humana experimental foi induzida pelo Teste de Simulação de Falar em Público (TSFP), elaborado por McNair et al.<sup>8</sup>, modificado e validado no Brasil por Guimarães et al.<sup>9</sup>. Este modelo provoca ansiedade pelo ato de colocar o voluntário para falar diante de uma videocâmara.

### **Medidas fisiológicas para avaliação da ansiedade**

Os parâmetros fisiológicos avaliados foram Pressão Arterial Sistêmica (PAS), Frequência Cardíaca (FC), Temperatura da Extremidade (TE) e Condutância Elétrica da Pele (CEP). A PA e FC foram medidas através de um tensiômetro digital. Para a captação da TE foi fixado um sensor térmico no dedo médio da mão contra dominante e para a detecção da CEP foram fixados dois eletrodos, um no dedo indicador e outro no dedo anular da mão contra dominante. Tais medidas foram registradas por meio do equipamento Fisiógrafo I-330-C2 Plus Clinical System<sup>®</sup>.

### **Medidas psicológicas para avaliação da ansiedade**

Os parâmetros psicológicos avaliados neste estudo foram a ansiedade-traço e a ansiedade-estado, os quais foram investigados através da aplicação do Inventário de Ansiedade Traço – Estado (IDATE) de Spielberger et al.<sup>20</sup>. Esse inventário é constituído de 40 afirmações, a respeito dos sentimentos do sujeito, distribuídas em duas partes. A primeira parte avalia a ansiedade-estado, enquanto a segunda avalia o traço ansioso. Cada parte consiste de 20 afirmações descritivas de sentimentos pessoais, os quais os sujeitos graduam em relação à intensidade com que estão ocorrendo naquele momento (parte I) ou em relação à frequência com que ocorrem geralmente (parte II), através de uma escala que varia de 1 a 4 pontos. O IDATE foi traduzido e validado para o nosso meio por Biaggio e Natalício em 1979<sup>21</sup> e, desde então, vem sendo revalidado em vários estudos<sup>22,23</sup>.

### **Procedimento experimental**

Todo o procedimento experimental ocorreu em uma única sessão que consistiu de quatro momentos: Basal (B), Estressor (PT), Performance (S) e Final (F). Antes do momento inicial a voluntária foi instrumentada por meio da fixação dos eletrodos e do tensiômetro, em seguida elas permaneceram quinze minutos de repouso para regularização dos parâmetros fisiológicos e na sequência deu-se início à sessão experimental. No momento inicial, após os 15 minutos de repouso, foram mensurados o IDATE-T, IDATE-E, PA, FC, TE e CEP dos voluntários. Após a mensuração destes parâmetros, as participantes receberam as cápsulas

com os nutracêuticos e o controle e após 50 minutos elas foram submetidas ao próximo momento, estressor (PT).

No momento estressor, o qual avalia a ansiedade antecipatória, as voluntárias foram informadas que teriam que realizar um discurso improvisado, cujo tema envolveria episódios que mais provocaram ansiedade durante as suas vidas, e que este discurso seria registrado por uma câmera de vídeo. Na sequência as voluntárias foram solicitadas a preparar o discurso e para isto teriam um intervalo de tempo de 2 minutos (podendo neste tempo organizar por escrito suas ideias) e 4 minutos para realizar o discurso. Passados 2 minutos, após o preparo do discurso, antes de cada voluntário iniciar o mesmo, os parâmetros psicológicos e fisiológicos foram mensurados (IDATE-E, PA, FC, TE e CEP).

Após a finalização das medidas psicológicas e fisiológicas iniciou-se o momento do discurso que foi interrompido após os 2 minutos iniciais para mais uma mensuração dos parâmetros psicológicos e fisiológicos. Em seguida a voluntária deu sequência ao seu discurso. O momento final iniciou-se 15 minutos após o término do discurso, para que voluntários tivessem seus parâmetros normalizados, as medidas psicológicas e fisiológicas foram reavaliadas e ao término do experimento, a voluntária era convidada a responder um questionário de efeitos adversos.

## **TRATAMENTO ESTATÍSTICO**

A análise estatística foi realizada utilizando o programa estatístico GraphPad Prism (version 6.00, GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA). Entre os grupos experimentais, os parâmetros fisiológicos PA, FC e CEP foi realizado o teste ANOVA (one way) e pós-teste de Bonferroni, TE foi analisado realizando o teste de Kruskal-Wallis e pós-teste de Dunns. Entre as fases de cada grupo para os parâmetros fisiológicos foi utilizado o teste ANOVA de medidas repetidas e pós-teste de Bonferroni, a TE analisada pelo teste de Friedman e pós-teste de Dunns. Na análise entre os grupos experimentais considerando o IDATE foi realizado o teste de Kruskal-Wallis e pós-teste de Dunns. Entre as fases de cada grupo para o IDATE foi realizado o teste de Friedman e pós-teste de Dunns. Os resultados foram considerados significativos quando apresentaram um nível de significância de 95% ( $P < 0,05$ ).

## **RESULTADOS**

### **Características dos sujeitos**

A análise dos parâmetros psicológicos e fisiológicos (Tabela 1) demonstra que a população apresentava uma uniformidade durante a avaliação inicial, não havendo diferença

estatística entre os grupos. Em relação à classificação dos níveis de ansiedade a partir dos escores do IDATE, observou-se que todos os participantes do estudo apresentaram ansiedade moderada (IDATE-T e IDATE-E 40 -60 pontos).

### **Medidas Fisiológicas**

O comportamento das medidas fisiológicas foi acompanhado nos quatro momentos do teste, Basal (B), Pré - estresse (PT), Performance (S) e Final (F) e foram avaliados de duas formas: comportamento entre os grupos suplementados e entre as fases em cada um dos respectivos grupos.

### **Avaliação entre os Grupos**

#### **Pressão Arterial Sistólica (PAS)**

Na comparação entre os grupos não se observou diferença estatística entre as fases avaliadas pelo experimento e os grupos experimentais ( $p > 0,05$ ). Figura 1

#### **Pressão Arterial Diastólica (PAD)**

A PAD apresentou diminuição no grupo B6 ( $81 \pm 2$ ) quando comparado ao grupo controle ( $90 \pm 2$ ) durante a realização do discurso, variação estatisticamente significativa ( $P < 0,05$ ). Nos demais grupos não foram observadas diferenças significativas ( $P > 0,05$ ). Figura 2

#### **Frequência Cardíaca (FC)**

Considerando todas as fases do TSFP a análise entre os quatro grupos, não demonstrou diferenças significativas na variação da FC ( $p > 0,05$ ). Figura 3

#### **Temperatura da Extremidade (TE)**

Foram observadas reduções significativas da TE quando comparados o grupo Magnésio ( $31,18 \pm 0,4$ ) com o grupo Magnésio+B6 ( $27,82 \pm 0,6$ ) no momento R ( $P < 0,01$ ).

#### **Condutância Elétrica da Pele (CEP)**

Na comparação entre os grupos observou-se que os indivíduos no momento em que realizavam o discurso apresentaram comportamento semelhante, caracterizado pela diminuição da CEP no grupo Mg ( $9 \pm 1$ ) ( $P < 0,05$ ), no grupo Mg+B6 ( $8,5 \pm 1$ ) ( $P < 0,05$ ) e no grupo B6 ( $7,5 \pm 1$ ) ( $P < 0,01$ ) quando comparado ao grupo controle ( $14 \pm 2$ ). Figura 5 .

No momento final do TSFP houve diminuição da CEP no grupo B6 ( $8 \pm 1$ ) quando comparado ao grupo controle ( $12 \pm 1$ ) ( $P < 0,05$ ). Figura 6.

### **Avaliação entre as Fases do STPF**

#### **Pressão Arterial Sistólica (PAS)**

No grupo Magnésio foi observada elevação significativa durante a realização do discurso ( $125,4 \pm 3$ ) quando comparado ao início do teste ( $114,2 \pm 2$ ) ( $P < 0,001$ ), ao término observou-se reduções significativas dos níveis pressóricos ( $116,3 \pm 3$ ) relacionado ao momento em que discursavam ( $125,4 \pm 3$ ) ( $P < 0,01$ ). No grupo B6 foi observada, elevação significativa durante a fala ( $124,3 \pm 3$ ) quando comparado ao início ( $113,9 \pm 3$ ) ( $P < 0,05$ ), na recuperação observou-se reduções significativas ( $113,2 \pm 4$ ) quando ao discurso ( $124,3 \pm 3$ ) ( $P < 0,01$ ). No grupo B6 + Mg também foi observado elevação significativa durante o estresse ( $119,9 \pm 3$ ) ( $P < 0,01$ ) e do discurso ( $122,7 \pm 4$ ) ( $P < 0,05$ ) quando comparado ao início ( $113,2 \pm 2$ ), ao término observou-se reduções ( $115,3 \pm 2$ ) quando comparado ao momento do discurso ( $122,7 \pm 4$ ) ( $P < 0,05$ ). Figura 1

#### **Pressão Arterial Diastólica (PAD)**

No grupo Magnésio durante o discurso ( $84 \pm 1$ ) foi observado aumento em relação ao início ( $77 \pm 1$ ) ( $P < 0,05$ ). No grupo B6 foi observada elevação no momento de estresse ( $82 \pm 2$ ) e do discurso ( $81 \pm 2$ ) quando comparado ao início do teste ( $77 \pm 2$ ) ( $P > 0,05$ ). No grupo Magnésio + B6 foi observada elevação no momento de estresse ( $84 \pm 2$ ) e do discurso ( $84 \pm 3$ ) quando comparado ao início do teste ( $77 \pm 2$ ) ( $P < 0,05$ ).

#### **Frequência Cardíaca (FC)**

O grupo que recebeu B6 apresentou aumento no estresse ( $92 \pm 3$ ) comparado ao início ( $85 \pm 3$ ) ( $P < 0,05$ ). No grupo Magnésio houve uma diminuição na fase final ( $82 \pm 2$ ) quando comparado à fase de estresse ( $91 \pm 3$ ) ( $P < 0,01$ ) e ao discurso ( $92 \pm 3$ ) ( $P < 0,001$ ). Não houve alteração significativa da FC entre as fases nos grupos Mg+B6.

#### **Temperatura da Extremidade (TE)**

As comparações entre os momentos nos quatro grupos não revelaram diminuições significativas ( $p > 0,05$ ).

### **Condutância Elétrica da Pele (CEP)**

No grupo Magnésio observou-se diferenças significativas ao término ( $11 \pm 1$ ) comparado ao momento basal ( $7,8 \pm 1$ ) ( $P < 0,05$ ). No grupo Magnésio + B6 observou-se que durante o discurso ( $8,6 \pm 1$ ) houve aumento quando comparado ao momento basal ( $7,3 \pm 1$ ); no grupo B6 durante o discurso ( $7,6 \pm 1$ ) houve aumento quando comparado ao momento basal ( $6,9 \pm 1$ ). Na fase de recuperação o grupo Magnésio + B6 ( $9,1 \pm 1$ ) apresentou diminuição em relação aos momentos basal ( $7,3 \pm 1$ ), estressor ( $8,8 \pm 1$ ) e discurso ( $8,6 \pm 1$ ), da mesma forma o grupo B6 na fase de recuperação ( $8,2 \pm 1$ ) apresentou diminuição quando comparado ao momento estressor ( $8,8 \pm 1$ ).

### **Medidas Psicológicas**

O comportamento das medidas psicológicas foi acompanhado nos quatro momentos do teste, Basal (B), Pré - estresse (PT), Performance (S) e Final (F) e foram avaliados de duas formas: comportamento entre os grupos suplementados e entre as fases em cada um dos respectivos grupos.

### **Inventário de Ansiedade Traço (IDATE-T)**

O IDATE-T foi avaliado somente no momento inicial do experimento em cada um dos grupos experimentais, a análise dos dados demonstra que as estudantes já iniciavam o experimento com níveis de ansiedade moderado de acordo com os escores do IDATE T (IDATE-T 40-60 pontos). Tabela 1

### **Inventário de Ansiedade Estado (IDATE-E)**

Na comparação entre os grupos observou-se que todas as voluntárias dos respectivos grupos já iniciavam o teste com um grau de ansiedade moderada, (IDATE-E 40 - 60 pontos), Controle 42 (35 - 48); Mg 44 (35 - 48); Mg +B6 41 (35 - 48); B6 41 (36 - 48). Durante a realização do discurso todas apresentaram comportamento semelhante, caracterizado pelo aumento no escore do IDATE-E, Controle 43 (38 - 54); Mg 44 (39 - 54); Mg +B6 44 (39 - 51); B6 45 (41 - 51), permanecendo os mesmo em grau de ansiedade moderada, porém esse aumento não apresentou significância estatística ( $P > 0,05$ ). Na fase final houve diminuição no escore do IDATE-E em ambos os grupos, onde as mesmas passaram a ser classificadas com grau de ansiedade baixa (IDATE-E  $< 40$  pontos), Controle 39 (34 - 44); Mg 36 (35 - 47); Mg +B6 36 (35 - 47); B6 38 (36 - 44), redução que não apresentou significância estatística ( $P > 0,05$ ).

## DISCUSSÃO

No último século observou-se um aumento expressivo nos níveis de ansiedade na população humana, sobretudo devido às profundas transformações ocorridas no âmbito econômico, social e cultural <sup>24</sup>. Estudantes universitários são um exemplo de população em que a ansiedade vem sendo estudada e relacionada à situação vivenciada <sup>25,26</sup>.

A etiologia da ansiedade pode ser entendida pelas alterações nos fatores fisiológicos e psicológicos. No tocante ao primeiro fator ocorre um aumento da atividade do sistema nervoso simpático, através da ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), ocasionando um aumento do ritmo cardíaco, elevação da pressão arterial, maior condutância elétrica da pele e uma menor temperatura nas extremidades <sup>5,27,28</sup>. Do ponto de visto psicológico, pode haver a manifestação da sensação de medo e do sentimento de insegurança <sup>28</sup>.

Existem diversos modelos que possibilitam o estudo da ansiedade de forma experimental em humanos. No presente estudo, uma investigação da influência de Magnésio e de Vitamina B6 sobre sintomas da ansiedade através de parâmetros fisiológicos e psicológicos foi realizada utilizando o Teste de Simulação de falar em Público (TSFP), modelo validado e desenvolvido por McNair et al., (1982) e modificado por Guimarães et al.,(1987), modelo utilizado em larga escala <sup>9,6</sup>. Metodologia semelhante foi utilizada em ensaios farmacológicos utilizando Panax ginseng no controle da ansiedade<sup>25</sup>. O TSFP é utilizado amplamente no estudo das alterações biológicas do medo e da ansiedade <sup>29,30</sup>.

Por meio de pesquisas em base de dados foi possível observar a inexistência da utilização de nutracêuticos no controle da ansiedade em humanos em uma única administração, sendo assim, a realização desta investigação levou em consideração que o uso da vitamina B6 e do Magnésio, de forma aguda, poderia exercer controle da ansiedade, atenuando alguns dos seus sintomas e manifestações clínicas. Com relação às voluntárias deste estudo, as características de gênero e idade se apresentaram homogêneas nos quatro grupos analisados semelhante ao observado no estudo de Ferreira CL *et al.*, 2009 <sup>25</sup> que avaliou o traço e o estado de ansiedade em 158 estudantes universitários onde a população era formada por adultos jovens com idade de  $20,4 \pm 3,37$  anos. Com relação ao sexo, foi escolhida uma população constituída por mulheres, as quais, segundo La Rosa (1998)<sup>31</sup>, apresentam maiores níveis de ansiedade quando comparadas aos indivíduos do gênero masculino.

Após análise dos dados fisiológicos, foi possível concluir que a Pressão Arterial Sistólica (PAS) e Pressão Arterial Diastólica (PAD), Frequência Cardíaca (FC), Temperatura de Extremidades (TE), Condutância Elétrica da Pele (CEP) apresentaram alterações no decorrer dos momentos avaliados, o que atestam que o método de indução experimental da ansiedade é um método eficaz, já demonstrado em estudos prévios<sup>9,6,30,23</sup>. As diferenças observadas na PAS, FC não foram estatisticamente significantes quando analisados entre os grupos: Controle, Magnésio, Magnésio + B6 e B6, porém foram observadas efeitos de cada substância quando analisado o comportamento entre as fases do TSFP.

Os níveis da PAD apresentaram redução significativa no grupo B6 quando comparado ao grupo Controle durante o discurso. Uma meta-análise realizada por Clarke et al., em 1988<sup>32</sup>, indicou que, algumas vitaminas como B6, B12 e ácido fólico, podem estar associadas a fatores de risco para alterações cardiovasculares, como hipertensão e quando suplementado de 50 a 500 mg diariamente podem reduzir em até 25% alguns destes fatores, porém o mecanismo pelo qual ocorre esta redução não está esclarecido.

Algumas emoções específicas, hiper-reatividade cardiovascular e sua relação causal com a hipertensão arterial têm sido motivo de muitas pesquisas, porém, uma das dificuldades apontadas nos estudos consiste na dúvida sobre as alterações estruturais no organismo<sup>33</sup>. Episódios que desencadeiam alterações pressóricas e que se originam das relações interpessoais estressantes têm mostrado relação com o aceleração da hipertensão, desde que promovam descargas no sistema nervoso central de forma repetida e acumulada em pessoas geneticamente predisponentes, levando ao espessamento da camada muscular do vaso e essa hipertrofia vascular torna o vaso hiper-responsivo, com elevação da pressão arterial<sup>34,35,36</sup>.

Com base na hipótese de que o estado emocional interfere na variabilidade da pressão arterial, JAMES, G.D., et al, pesquisaram os efeitos da felicidade, da raiva e da ansiedade em pacientes com Hipertensão Arterial Borderline e concluíram que os três estados emocionais elevam a pressão arterial, encontrando-se forte associação entre a intensidade da ansiedade e a pressão arterial diastólica<sup>37</sup>. No presente estudo o grupo que recebeu as cápsulas de vitamina B6 apresentou valores menores da PAD no momento da realização do discurso, o que significa afirmar que em relação ao grupo controle as participantes apresentaram menor variabilidade, ou seja, a vitamina B6 evitou que a PAD apresentasse níveis maiores ou iguais aos participantes controle, esse achado significativo torna-se de grande valor visto que a suplementação aguda de vitamina B6 manteve a PAD dentro de valores normais.

A frequência cardíaca varia naturalmente de acordo com a respiração, com as atividades, estados de ativação do SNA e o nível de estresse. No dia a dia, em situações de repouso, há predomínio da ação parassimpática sobre o coração. Sempre que necessário, normalmente em situações de luta ou fuga, a ativação simpática desencadeia respostas fisiológicas de reação, que provocam aceleração do batimento cardíaco e aumento da FC, entre outros<sup>38</sup>.

Alguns estudos utilizaram experiências nas quais situações de ansiedade foram induzidas experimentalmente. No estudo atual, a avaliação da FC apresentou um comportamento semelhante nos quatro grupos, com aumento da mesma no momento estressante e com diminuição no momento final. Esse aumento na fase estressante é característico do mecanismo de luta ou fuga, mobilizado pelo sistema simpático, sempre que é necessário reagir como resposta ao ambiente<sup>39</sup>. Corroborando com estes dados, Borkovec, 1990 submetendo voluntários a exposição visual de imagens que geravam aversão observou variação da FC, concluindo que a mesma se altera frente a um agente emocional<sup>40</sup>.

Em relação aos transtornos de ansiedade, Kawachi et al. investigaram os sintomas de ansiedade em 581 homens saudáveis, através da análise da variação da FC. Os homens que relatavam mais sintomas de ansiedade apresentaram, em repouso, frequência cardíaca mais alta e menor variabilidade da frequência cardíaca, reforçando a associação da ansiedade com a hiperatividade simpática<sup>41</sup>. Em outro estudo, conduzido em ambulatório, com 26 pacientes com distúrbio de personalidade, 40 com transtornos de ansiedade e 24 no grupo controle, ambos sem comorbidade substancial, onde os participantes foram submetidos a quatro sessões de seis horas de gravação com acompanhamento das atividades diárias, os pesquisadores observaram que pacientes com transtornos de ansiedade não tinham taxas de FC maiores do que o controle<sup>42</sup>. O que foi observado também no nosso estudo.

A condutância da pele, parâmetro utilizado como medida experimental de excitação autonômica tende a aumentar em situações de tensão e, embora a frequência cardíaca possa aumentar ou diminuir dependendo, entre outras coisas, do controle cardiovascular para lidar com os eventos excitantes, a condutância da pele depende apenas dos efeitos da condução dos impulsos das fibras simpáticas<sup>38,43</sup>.

A condutância da pele aumentou nos quatro grupos, expressivamente no momento onde as voluntárias discursavam quando comparado ao momento inicial do teste, corroborando com o estudo de Braga, 2011, onde ensaios farmacológicos utilizando Panax ginseng no controle da ansiedade apresentou resultados semelhantes com a CEP apresentando um aumento expressivo em todos os grupos testados durante a realização do discurso<sup>17</sup>. A

explicação para esse aumento pode estar associada à sudorese presente em situações estressantes <sup>44</sup>. HOEHN-SARIC, et al., 2004 <sup>45</sup>, demonstraram também que essa variação da condutância em pacientes com transtornos de ansiedade não tinham taxas de CEP significativamente maiores do que o controle.

Em estudo conduzido por ROTH et al, com 36 participantes, sendo 18 indivíduos classificados como ansiosos e 18 classificados como calmos, foi realizado a medição da condutância da pele, a medição da ativação autonômica da condutância foi realizada em momentos estressantes. Os dados fisiológicos foram gravadas com um gravador digital de 3 canais e a condutância da pele medida pela aplicação de eletrodos sobre as falanges médias ou menor de dígitos 2 e 3 da mão não dominante. O canal de condutância da pele rendeu duas medições, o nível médio de condutância da pele e a flutuação na condutância da pele. Os valores médios e desvios padrão dos dois grupos não diferiram, mas evidencia que o grupo ansioso apresentam valores de CEP maiores quando comparados ao grupo calmo <sup>46</sup>. No estudo atual a comparação entre os grupos durante o discurso demonstrou que o grupo Magnésio, Magnésio + B6 e B6 apresentaram valores de CEP significativamente menores que o grupo controle, esse redução significativa evidencia o potencial ansiolítico da vitamina B6 e do Magnésio no tocante CEP, diante de uma ansiedade antecipatória.

Na análise dos escores de ansiedade, os nossos resultados mostraram através dos escores do Idate T uma população homogênea, com níveis de ansiedade moderada. Observou-se também que em relação aos escores do Idate E, em todos os grupos, as estudantes já iniciaram o teste com níveis de ansiedade moderada e que ao final do experimento, momento de recuperação dos sinais fisiológicos, os mesmos passaram a ser classificados com grau de ansiedade baixa.

A utilização de vitaminas e minerais de forma aguda no controle da ansiedade ainda não havia relatada em ensaios clínicos em humanos, sendo encontrada sua utilização de forma crônica. A utilização da Vitamina B6 e sua ação ansiolítica foram evidenciadas em estudos clínicos, principalmente no tratamento alternativo da SPM, uma vez que essa vitamina atua como coenzima na biossíntese da dopamina e serotonina. É também observado que sua administração correlaciona-se com aumento no nível sérico de progesterona no período médio-luteal, com influência sobre os níveis de serotonina <sup>47,48,49</sup>. A possível ação ansiolítica do magnésio pode ser evidenciada em pesquisas que têm demonstrado que pessoas estressadas do tipo agressivas, ambiciosas, competitivas, ansiosas e que vivem em constante tensão frequentemente apresentam déficit do magnésio muscular. Portanto, uma ingestão

adequada de magnésio é essencial para manter as artérias relaxadas, à pressão arterial baixa e os batimentos cardíacos regulares <sup>50</sup>.

A realização do nosso estudo se fundamentou no exposto acima, ou seja, em evidências clínicas da utilização de nutracêuticos no controle dos sintomas da ansiedade, podendo se tornar um tratamento alternativo no tocante ao cuidado clínico de indivíduos com esta patologia.

## CONCLUSÃO

Após análise da influência de nutracêuticos, em uma administração única, sobre os sintomas associados à ansiedade utilizando o Teste de Simulação de Falar em Público como modelo experimental através da investigação de parâmetros psicológicos e fisiológicos antes e depois do uso de magnésio e vitamina B6, foi possível concluir que:

- A utilização de Magnésio e de vitamina B6, na concentração de 200 mg apresentou resultados suficientes que comprovem sua eficácia no controle de alguns sintomas da ansiedade, aqui induzida de forma experimental;
- A vitamina B6, o magnésio e a vitamina B6 associada ao Magnésio apresentaram melhores resultados na manutenção da CEP, durante a ansiedade antecipatória;
- A vitamina B6 apresentou valores menores da PAD no momento da realização do discurso, o que significa afirmar que em relação ao grupo controle as participantes apresentaram menor variabilidade, ou seja, a vitamina B6 evitou que a PAD apresentasse níveis maiores ou iguais aos participantes controle;
- A suplementação aguda não apresentou nenhum efeito adverso;
- O Teste de Simulação de Falar em Público, utilizando nutracêuticos como substância suplementada foi eficaz o que permite que novas investigações, como ensaios clínicos agudos e crônicos sejam realizados e que possam produzir novos desdobramentos e indicações do uso de vitaminas e minerais, como suplementos, no tratamento clínico da ansiedade.

## REFERÊNCIAS

- [1] SEROISKA, M. A.; KIKUCHI, M. M.; LOPES, S. Acupuntura Auricular no Tratamento do Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG). S. FIEP BULLETIN: Fédération Internationale d'Education Physique – FIEP, v.83, 2013.
- [2] OLIVEIRA, M. A.; DUARTE, A. M. M. Controle de respostas de ansiedade em universitários em situações de exposições orais. Revista Brasileira de Terapia Comportamental e Cognitiva. V.. 6, p. 183-199, 2004.
- [3] LORICCHIO, T. M. B.; LEITE, J. R. Estresse, ansiedade, crenças de autoeficácia e o desempenho dos bacharéis em Direito. Itatiba. Aval. psicol. v. 11, n. 1, abr. 2012 .
- [4] ZIMBARDO, P. A timidez. Tradução: M. P. Monteiro. Lisboa: Edições 70, 2002.
- [5] GRAEFF, F.G.; ZANGROSSI, H. - Animal models of anxiety disorders. In: D'haenen, H.; Den Boer, J.A.; Westenberg, H.; Willner, P. (eds.). Textbook of biological psychiatry. John Wiley & Sons, London, pp. 879-893, 2002.
- [6] GRAEFF, F. G. Ansiedade experimental humana. Clínica. Revista de Psiquiatria .v.34, p. 251-253, 2007.
- [7] OSORIO, F.L; CRIPPA, J.A S.; LOUREIRO, S.R. Escala para auto-avaliação ao falar em público (SSPS): adaptação transcultural e consistência interna da versão brasileira. Rev. psiquiatr. clín. v. 35, 2008 .
- [8] McNAIR, D.M.; et al. Simulated public speaking as a model of clinical anxiety. Journal of Psychopharmacology. v.77, p.7-10,1982.
- [9] GUIMARÃES, F.S.; ZUARDI, A.W.; GRAEFF, F.G. Effect of Chlorimipramine and Maprotiline on Experimental Anxiety in Humans. Journal of Psychopharmacology. v.1, p.184-192,1987.

- [10] CHAVES, D.I. Efeito da ocitocina sobre a ansiedade experimental em voluntários saudáveis. Dissertação de mestrado. Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo; 2007.
- [11] SILVA, F.T.; et al. Opposite effects of nefazedone in two human models anxiety. *Psychopharmacology*, v.156, p. 454-460, 2001.
- [12] GARCIA-LEAL,C.; et al. Anxiety and salivary cortisol in symptomatic and nonsymptomatic panic and healthy volunteers performing simulated public speaking. *Psychiatry Research*: v.133, p. 239-252, 2005.
- [13] CHRISTMAS, D., HOOD, S. Nutt D: Potential novel anxiolytic drugs. *Curr Pharm*: v. 14, p. 3534-3546,2008.
- [15] BALLON, D. Centre for Addiction and Mental Health Anxiety Disorders: An Information Guide Toronto, Canada, 2008.
- [16] DAVIDSON, J.R. Pharmacotherapy of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*. v.62, p.46-50, 2001.
- [17] CASCADE, E.; KALALI , A.H.; KENNEDY, S.H. Real-World Data on SSRI Antidepressant Side Effects. *Psychiatry (Edgmont)*. v. 6, p.16-18, 2009.
- [18] MARTINEZ, A., et al. Ansiedade social em estudantes universitários: preocupações mais emergentes. *Revista Unicastelo*. v. III, p.185-192, 2000.
- [19] SOUZA, M.C; et al. A synergistic effect of a daily supplement for 1 month of 200 mg magnesium plus 50 mg vitamin B6 for relief of anxiety-related premenstrual syndrome: A randomized, double-blind, crossover study. *J Women's Health Gend Based Med*. v.9, p.131-139, 2000.
- [20] KINRYS, G.; COLEMAN, E.; ROTHSTEIN, potential use and clinical applications. . *Depress Anxiety* . ENatural remedies for anxiety disorders. v. 26, p.259-265, 2009.

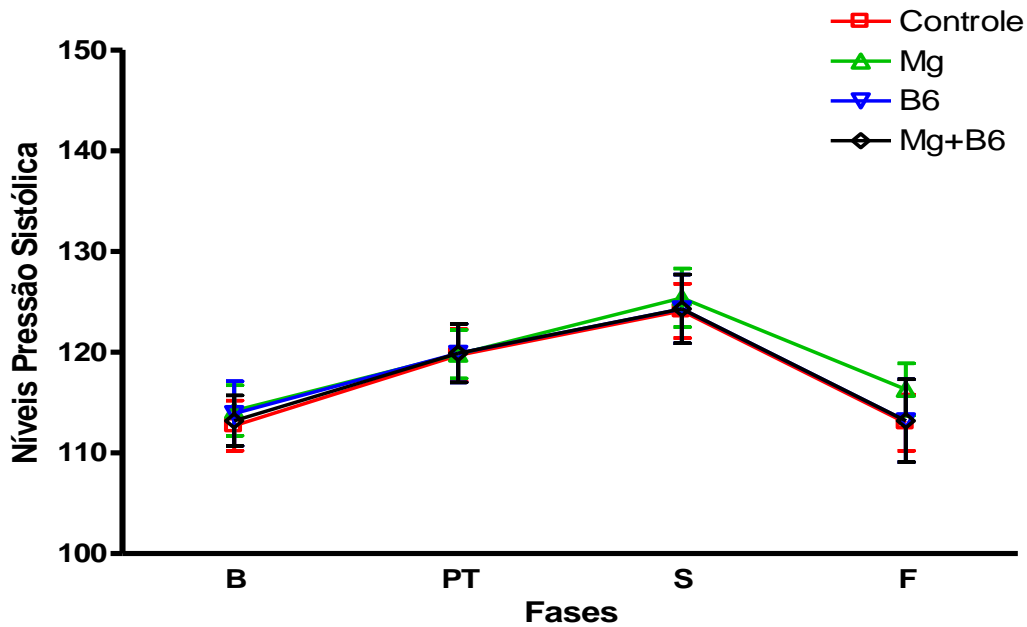
- [21] KWAK, N.; JUKES, D. Functional foods. Part 1: The development of a regulatory concept. *J. Food Control* . v. 12, p. 99-107, 2001a.
- [22] HUNGENHOLTZ, J.; SMID, E. Nutraceutical production with food-grade microorganisms. *J. Current Opinion in Biotechnology*. V. 13, P. 497-507, 2002.
- [23] BIAGGIO, A.M.B.; NATALÍCIO, L. Manual para o Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE). Rio de Janeiro: Centro Editor de psicologia Aplicada (CEPA), 1979.
- [24] GIUNTINI, P. B. Avaliação do estado da ansiedade em pacientes submetidos a cirurgias eletivas sob regime ambulatorial ou sob regime de internação. Tese Doutorado. 96p. Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto/USP. Ribeirão Preto, 2006.
- [25] BRAGA, J.E.F. Ensaio Farmacológico Clínico com extrato das raízes do Panax ginseng C.A. Meyer no controle da Ansiedade. Tese de Doutorado. 141p. Universidade Federal da Paraíba/UFPB. João Pessoa, 2011.
- [26] GAMA, et al. *Revista de Psiquiatria: Ansiedade-traço em estudantes universitários de Aracaju (SE)*. V.30, P.19-24, 2008.
- [27] FERREIRA, C. L.; et al . Universidade, contexto ansiogênico? Avaliação de traço e estado de ansiedade em estudantes do ciclo básico. *Rio de Janeiro, Ciênc. saúde coletiva*.v. 14, 2009 .
- [28] MARTINEZ, A., et al. Ansiedade social em estudantes universitários: preocupações mais emergentes. *Revista Unicastelo*: V. III, P.185-192, 2000.
- [29] BRAGA, J. E. F. et al. Ansiedade patológica: bases neurais e avanços na abordagem psicofarmacológica. *Revista Brasileira de Ciências da Saúde*. v.14, n.2, p.93-100, 2010.
- [30] PAPALIA, D.E., OLDS, S.W. *Desenvolvimento humano*. Porto Alegre: Artes Médicas Sul; 2000.

- [31] CHIAPPEDI, M.; VINCENZI, S.; BEJOR, M. Nutraceuticals in psychiatric practice. *Recent Pat CNS Drug Discov.* V.7, P. 163-172, 2012.
- [32] ALMONDES, K.M. et al. Ansiedade em estudantes de medicina: uma realidade desnecessária. *Revista Saúde* . V.16, P. 17-24, 2002.
- [33] WALTON, T.; et al., Altitudes elevadas, ansiedade e ataques de pânico: Existe uma relação? *Pressione ansiedade* .2002, v.16 (2), p.51-8.
- [34] CLAYTON, P. T. B6-responsive disorders: a model of vitamin dependency. *J Inherit Metab Dis:* V. 29, P.317-26, 2006.
- [35] CASTILLO, et al. Transtornos de Ansiedade. *Rev. Bras. Psiquiatr* :V.22, P. 20-23, 2000.
- [36] CHRISTMAS, D., HOOD, S. Nutt D: Potential novel anxiolytic drugs. *Curr Pharm:* V. 14, P. 3534-3546,2008.
- [37] CARROLL, D. et al. The effects of an oral multivitamin combination with calcium, magnesium, and zinc on psychological well-being in healthy young male volunteers: A double-blind placebo-controlled trial. *Psychopharmacology:* V.150, P. 220–225, 2000.
- [38] CHACKO, S.A., et al. Relations of dietary magnesium intake to biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in an ethnically diverse cohort of postmenopausal women. *Diabetes care* : V.33, P.304-10, 2009.
- [39] SILVA, F.T.; LEITE,J.R. Physiological modifications and increase in state anxiety in volunteers submitted to the stroop color-word interference test: a preliminary study. *Physiological Behavior*, v.70,p.113-118, 2000.
- [40] Doll H, Brown S, Thurston A, Vessey M. Pyridoxine (vitamin B6) and the premenstrual syndrome: a randomized crossover trial. *J R Coll Gen Pract.*v.39, p.364-8, 1989.
- [41] KLEIJNEN, J.; TER RIET, G.; KNIPSCHILD, P. Vitamin B6 in the treatment of the premenstrual syndrome: a review. *Br J Obstet Gynaecol.* V.97, p.847-52, 1990.

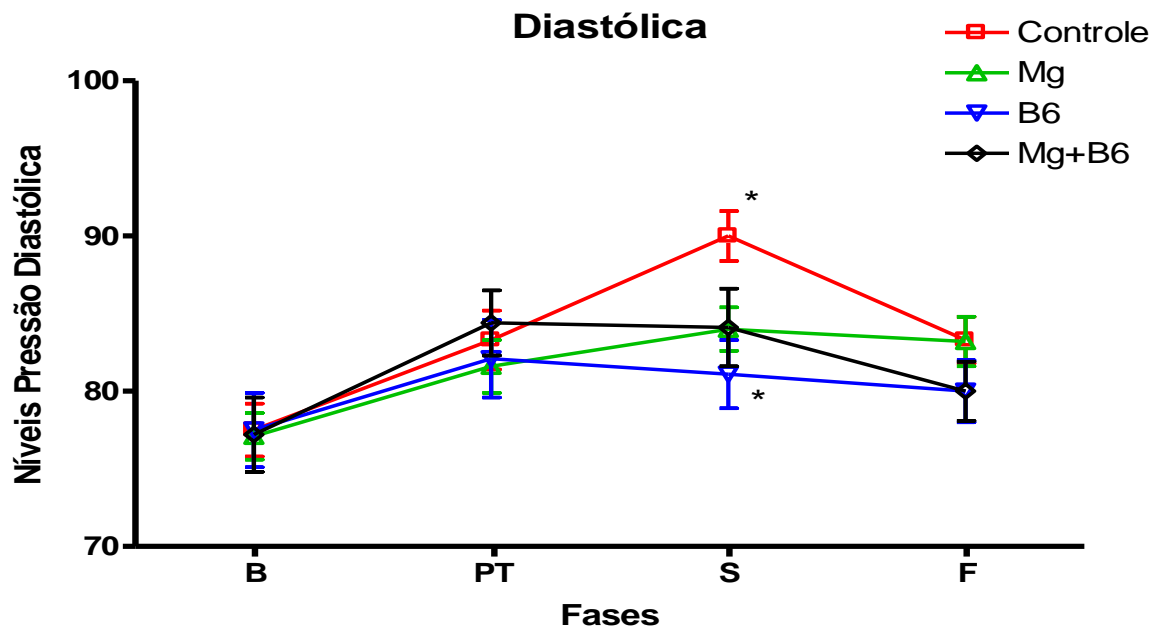
- [42] American Psychiatric Association- Washington, DC: American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed., text revision, 2000.
- [43] ADAMS, P.W.; et al. Effects of pyridoxine hydrochloride upon depression associated with oral contraception. *Lancet*: P.897–904, 1973
- [44] McNAIR, D.M.; et al. Simulated public speaking as a model of clinical anxiety. *Journal of Psychopharmacology*: V.77, P.7-10,1982.
- [45] GUIMARÃES, F.S.; ZUARDI, A.W.; GRAEFF, F.G. Effect of Chlorimipramine and Maprotiline on Experimental Anxiety in Humans. *Journal of Psychopharmacology*: V.1, P.184-192,1987.
- [46] ALMEIDA-FILHO, N.; et al. Estudo multicêntrico de morbidade psiquiátrica brasileira: aspectos metodológicos e estimativas de prevalência. *Br J Psychiatry* : V.171, P. 524-9, 1997.
- [47] DAVIDSON, J.R. Pharmacotherapy of generalized anxiety disorder., *J Clin Psychiatry* : V. 62, P.46-50, 2001.
- [48] ADAMS, P.W.; et al. Effects of pyridoxine hydrochloride upon depression associated with oral contraception. *Lancet*: P.897–904, 1973.
- [49] BENDICH, A; COHE,N. M.Vitamin B6. . *Annals of the New York Academy of Sciences* : V. 585, P. 321-330, 1990.
- [50] SHIVAKUMAR, K., KUMAR, B. Magnesium Deficiency Enhances Oxidative Stress and Collagen Synthesis in Vivo in the Aorta of Rats.*The International J Biochem & Cell Biol.*, v.29, n. 11, p. 1273-1278, 1997.

## FIGURAS E TABELAS

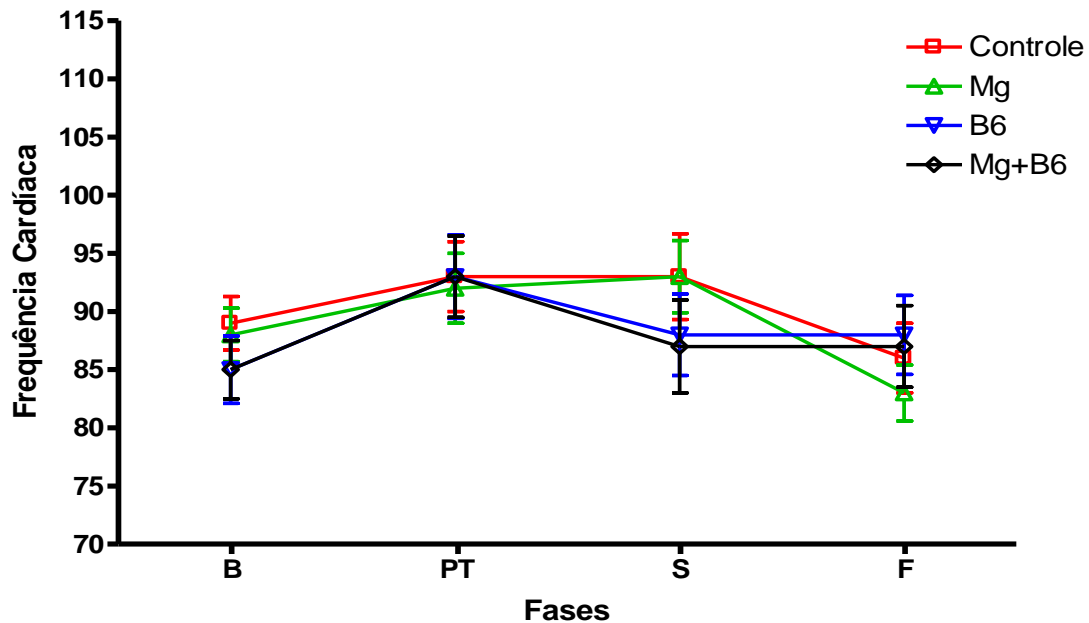
**Figura 1 - Efeito do Magnésio e da Vitamina B6 sobre a Pressão Arterial Sistólica (PAS) nos grupos submetidos ao Teste de Simulação de Falar em Público.** PAS expressa em mmHg: milímetros de mercúrio. Os valores são apresentados como média  $\pm$  erro padrão. Teste estatístico: ANOVA (one way) e pós-teste de Bonferroni.



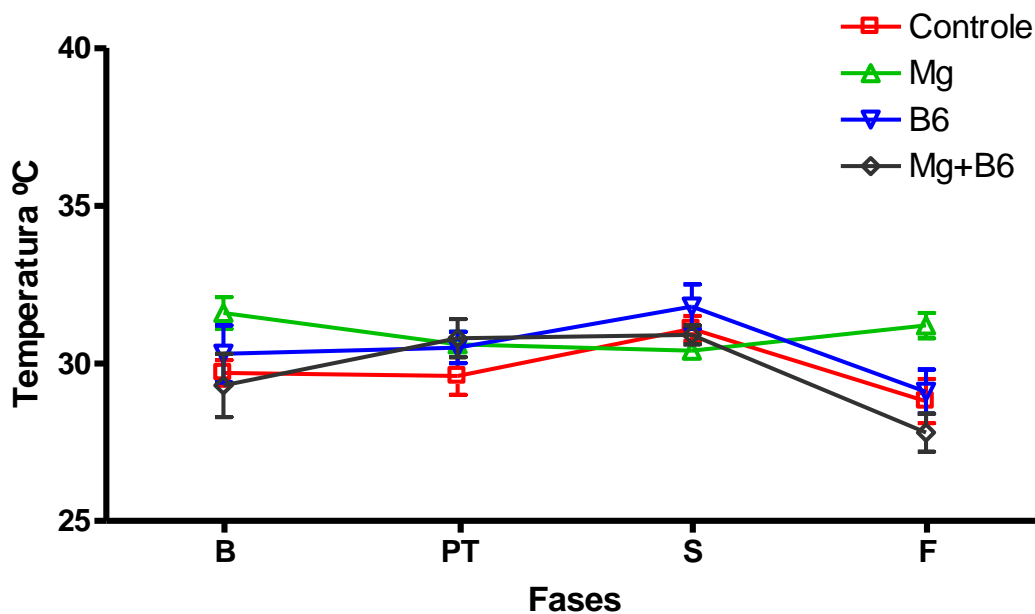
**Figura 2 - Efeito do Magnésio e da Vitamina B6 sobre a Pressão Arterial Diastólica (PAD) nos grupos submetidos ao Teste de Simulação de Falar em Público.** \* Significante em relação ao grupo controle ( $p < 0,05$ ) PAD expressa em mmHg: milímetros de mercúrio. Os valores são apresentados como média  $\pm$  erro padrão. Teste estatístico: ANOVA (one way) e pós-teste de Bonferroni



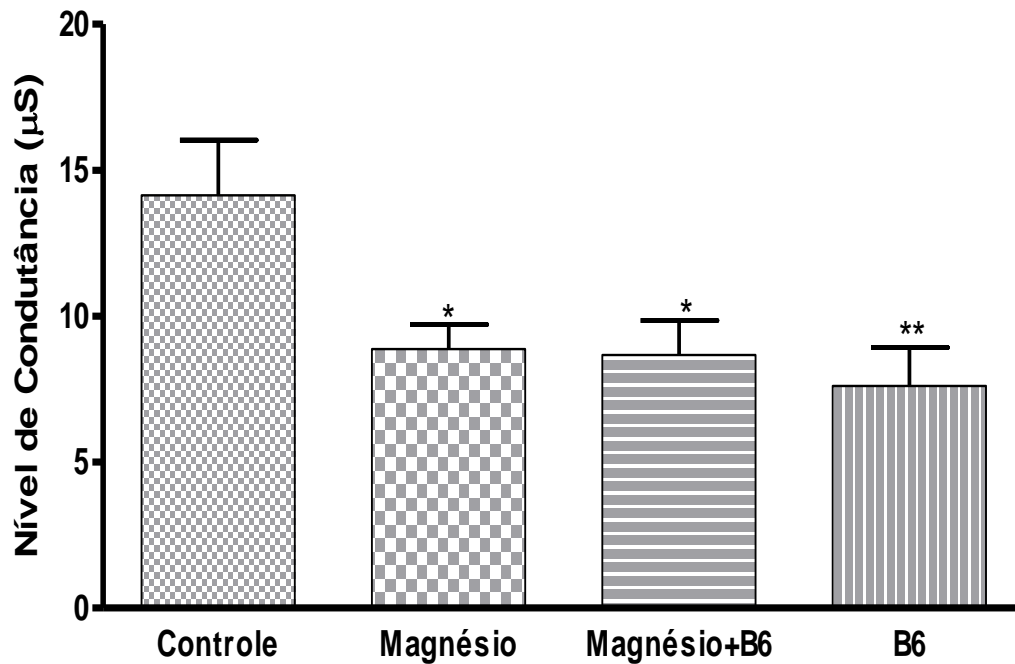
**Figura 3 - Efeito do Magnésio e da Vitamina B6 sobre a Frequência Cardíaca (FC) nos grupos submetidos ao Teste de Simulação de Falar em Público.** <sup>a</sup>FC expressa em batimentos por minutos (bpm). Os valores são apresentados como média±erro padrão. Teste estatístico: ANOVA (one way) e pós-teste de Dunn's.



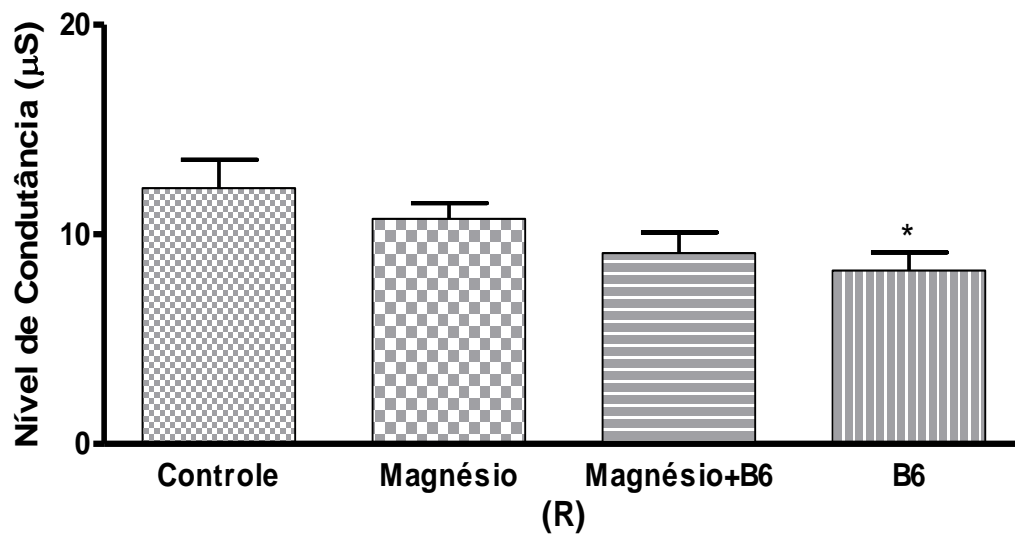
**Figura 4 - Efeito do Magnésio e da Vitamina B6 sobre a Temperatura de Extremidades (TE) nos grupos submetidos ao Teste de Simulação de Falar em Público.** TE expressa em graus °C. Os valores são apresentados como média±erro padrão. Teste estatístico: ANOVA (one way) e pós-teste de Dunn's.



**Figura 5 - Efeito do Magnésio e da Vitamina B6 sobre CEP nos grupos submetidos ao Teste de Simulação de Falar em Público.** \*\*Significante em relação ao grupo controle ( $p < 0,01$ ) \* Significante em relação ao grupo controle ( $p < 0,05$ ). Os valores são apresentados como média  $\pm$  erro padrão. Teste estatístico: ANOVA (one way) e pós-teste de Tukey's.



**Figura 6 - Efeito dos nutracêuticos sobre CEP nos grupos submetidos ao Teste de Simulação de Falar em Público.** \*\*Significante em relação ao grupo controle ( $p < 0,01$ ). \*Significante em relação ao grupo controle ( $p < 0,05$ ). Os valores são apresentados como média  $\pm$  erro padrão. Teste estatístico: ANOVA (one way) e pós-teste de Bonferroni.



**Figura 7 - Efeito dos Nutracêuticos sobre Níveis de Condutância da Pele (CEP) nos grupos submetidos ao Teste de Simulação de Falar em Público.** \* Significante em relação ao grupo controle ( $p < 0,05$ ). CEP expressa em psicosiemens ( $\mu S$ ). Os valores são apresentados como média  $\pm$  erro padrão. Teste estatístico: ANOVA (one way) e pós-teste de Bonferroni

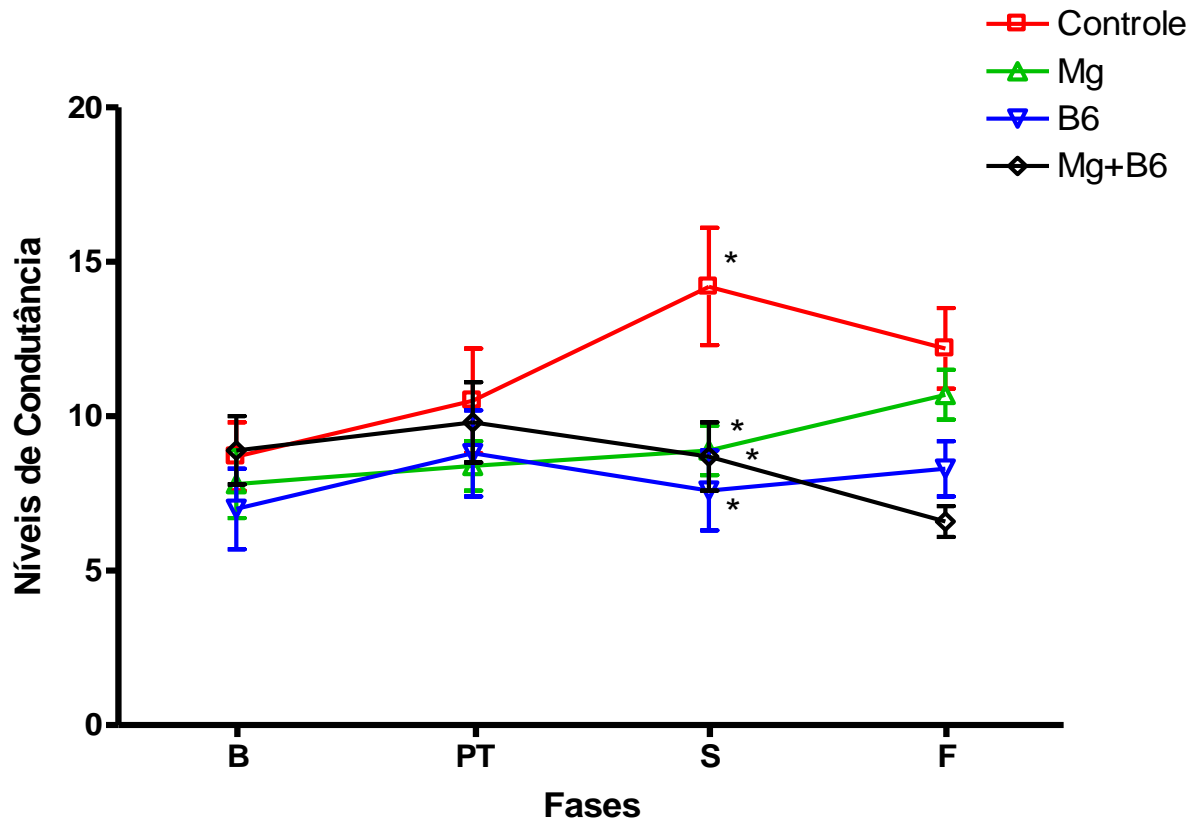


Tabela 1 - Caracterização da Amostra no momento Basal

	Controle	Magnésio	B6	Magnésio+B6	P
<b>Sujeitos</b>	15	15	15	15	
<b>Idade<sup>1</sup> (anos)</b>	21,8 ± 2,4	22,3 ± 0,72	22,1 ± 0,58	22,3 ± 0,58	0,80
<b>IDATE-T<sup>2</sup> (pontos)</b>	45 (41-50)	45 (43-50)	43 (40-48)	44 (40-50)	0,73
<b>IDATE-E<sup>2</sup> (pontos)</b>	42 (35-48)	44 (35-48)	41 (36-48)	41 (35-48)	0,97
<b>PAS<sup>1</sup> (mmHg)</b>	113 ± 2	114 ± 3	114 ± 3	113 ± 2	0,71
<b>PAD<sup>1</sup> (mmHg)</b>	77 ± 2	77 ± 1	78 ± 2	77 ± 2	0,99
<b>FC<sup>1</sup> (bpm)</b>	89 ± 2	88 ± 2	85 ± 3	85 ± 2	0,51
<b>TE<sup>2</sup> (°C)</b>	29,8 ± 0,4	31,6 ± 0,5	30,3 ± 0,9	29,3 ± 1,0	0,17
<b>CEP<sup>1</sup> (μS)</b>	8,7 ± 1,1	7,8 ± 1,1	7,0 ± 1,3	7,4 ± 0,9	0,57

<sup>1</sup>Média ± desvio padrão da média. <sup>2</sup>Mediana (percentil 25 e 75). IDATE-T: Inventário de Ansiedade Traço. IDATE-E: Inventário de Ansiedade Estado. PAS: Pressão Arterial Sistólica. PAD: Pressão Arterial Diastólica. FC: Frequência Cardíaca. TE: Temperatura da Extremidade. CEP: Condutância Elétrica da Pele. mmHg: Milímetros de mercúrio. bpm: Batimentos por minuto. °C: Graus Celsius. μS: picosiemens. Teste estatístico: ANOVA (one way).

## APÊNDICE 2

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****Título do Projeto:**

INVESTIGAÇÃO DO POTENCIAL ANSIOLÍTICO DE MAGNÉSIO E VITAMINA B6 EM UMA ÚNICA ADMINISTRAÇÃO EM HUMANOS

**Investigador Principal:** Bruno Soares de Sousa

**Orientador:** Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Liana Clébia Soares Lima de Moraes

**Co-Orientador:** Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Maria da Conceição Rodrigues Gonçalves

**Informações sobre a pesquisa:**

Esta pesquisa científica, intitulada “INVESTIGAÇÃO DO POTENCIAL ANSIOLÍTICO DE MAGNÉSIO E VITAMINA B6 EM UMA ÚNICA ADMINISTRAÇÃO EM HUMANOS”. Esta experiência clínica visa estudar os efeitos da suplementação com nutracêuticos em estudantes universitários. A utilização de nutracêuticos pode ser de valor fundamental na redução dos sintomas relacionados a ansiedade, especialmente nos casos em que os sintomas não são suficientemente graves para justificar tratamento medicamentoso ou quando a intervenção medicamentosa deve ser evitada. A duração será de apenas um encontro e as voluntários serão avaliados antes da intervenção e após cinquenta minutos de suplementação .

O estudo constará de um ensaio clínico, randômico, controlado, comparando os parâmetros fisiológicos e psicológicos da ansiedade antes e depois da intervenção. Serão considerados critérios de exclusão: voluntárias que apresentem qualquer transtorno somático ou psiquiátrico; grávidas; uso crônico de medicamentos; em uso de medicamentos/substância que interfiram no grau de ansiedade; e que não concordem em assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. As voluntárias que participarão do experimento antes serão esclarecidas acerca de todo o procedimento a ser desenvolvido, referendando sua participação espontânea através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Dessa forma, sua contribuição é de extrema importância uma vez que o presente trabalho objetiva resultados científicos sobre o uso dos *Nutracêuticos*, a fim de que possamos comprovar a segurança do uso destes, como terapia adjuvante no controle da sintomatologia

da ansiedade. Durante todo o curso dos experimentos, os voluntários serão instruídos a comunicarem aos pesquisadores, qualquer sinal ou sintoma que porventura apresentem. Você poderá abandonar a experiência a qualquer momento, se assim o desejar, bastando para isso comunicar a sua decisão.

Eu, \_\_\_\_\_, mediante esclarecimentos acima, aceito participar do estudo e autorizo a divulgação dos resultados desta experiência, em eventos de divulgação científica.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do participante

\_\_\_\_\_  
Assinatura do pesquisador

João Pessoa, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

Bruno Soares de Sousa  
Rua Sindá Félix de Lima, 147-Bancários  
CEP: 58051 – 821 João Pessoa/ PB  
Contatos: 83-88349978/ 83-96248661

CEP – HULW – 4 andar. Campus I  
Cidade Universitária – Castelo Branco  
CEP: 58059900 João Pessoa/PB  
Contato: 83-32167302

## APÊNDICE 3 - Questionário sobre Reações Adversas

<b>Reações</b>	<b>Ocorrência= + Não-ocorrência= -</b>
<b>Psiquiátricos</b>	
Confusão mental	
Alucinações / visões	
Desorientação	
Ansiedade	
Sonolência	
Insônia	
Agitação	
Nervosismo	
Irritabilidade	
<b>Gastrintestinais</b>	
Náuseas	
Vômitos	
Falta de apetite	
Diarréia	
Aftas	
Cólicas intestinais	
Gosto estranho na boca	
<b>Cardiovasculares</b>	
Dor de cabeça	
Palpitações	
Aceleração no coração	
Dor no peito	
Queda de pressão	
Aumento da pressão	
<b>Anticolinérgicos</b>	
Boca seca	
Narinas secas	
<b>Perturbação visual</b>	
Prisão de ventre	
<b>Neurológicos</b>	
Formigamentos	
Zumbidos	
Falta de coordenação motora	
Tonturas	
Cefaléia	
<b>Cutâneos</b>	
Manchas	
Coceiras	
Outros (descrever)	

**ANEXOS**

**ANEXO 1 – IDATE T****Formulário I – Avaliação do Estado de Ansiedade, conforme Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE) elaborado por Spielberger et al. (1970).**

Instruções: A seguir serão feitas algumas afirmações que têm sido usadas para descrever sentimentos pessoais. Faça um **X** no número que melhor indicar o estado como você geralmente se sente. Não há respostas erradas ou corretas. Não gaste muito tempo numa única afirmação, mas tente assinalar a alternativa que mais se aproximar de como você geralmente se sente.

**Avaliação**

**1 = quase nunca; 2 = às vezes; 3 = frequentemente; 4 = quase sempre**

	<b>Afirmções</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
1	Sinto-me bem				
2	Canso-me facilmente				
3	Tenho vontade de chorar				
4	Gostaria de ser tão feliz quanto os outros parecem ser				
5	Perco oportunidades porque não consigo tomar decisões rapidamente				
6	Sinto-me descansada				
7	Sou calmo(a), ponderado(a) e senhor(a) de mim mesmo				
8	Sinto que as dificuldades estão se acumulando de tal forma que não consigo resolver				
9	Preocupo-me demais com coisas sem importância				
10	Sou feliz				
11	Deixo-me afetar muito pelas coisas				
12	Não tenho muita confiança em mim mesmo				
13	Sinto-me seguro(a)				
14	Evito ter que enfrentar crises ou problemas				
15	Sinto-me deprimido(a)				
16	Estou satisfeito(a)				
17	Idéias sem importância me entram na cabeça e ficam me preocupando				
18	Levo os desapontamentos tão sérios que não consigo tirá-los da cabeça				
19	Sou uma pessoa estável				
20	Fico tenso(a), perturbado(a) quando penso nos meus problemas no momento				

**ANEXO 2 - IDATE E****Formulário II – Avaliação do Estado de Ansiedade, conforme Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE) elaborado por Spielberger et al. (1970).**

Instruções: A seguir serão feitas algumas afirmações que têm sido usadas para descrever sentimentos pessoais. Faça um **X** no número que melhor indicar o estado que você se sente agora, neste exato momento. Não há respostas erradas ou corretas. Não gaste muito tempo numa única afirmação, mas tente assinalar a alternativa que mais se aproximar de como você se sente agora.

**Avaliação:**

**1 = Absolutamente não; 2 = Um pouco; 3 = Bastante; 4 = Muitíssimo**

	<b>Afirmações</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
1	Sinto-me bem				
2	Sinto-me seguro (a)				
3	Estou tenso (a)				
4	Estou arrependido (a)				
5	Sinto-me à vontade				
6	Sinto-me perturbado (a)				
7	Estou preocupado (a) com possíveis infortúnios				
8	Sinto-me descansado (a)				
9	Sinto-me ansioso (a)				
10	Sinto-me “em casa”				
11	Sinto-me confiante				
12	Sinto-me nervoso (a)				
13	Estou agitado (a)				
14	Sinto-me uma pilha de nervos				
15	Estou descontraído (a)				
16	Sinto-me satisfeito (a)				
17	Estou preocupado (a)				
18	Sinto-me super-excitado(a) e confuso(a)				
19	Sinto-me alegre				
20	Sinto-me bem				