



Bruno de Oliveira Galvão

**Avaliação Comportamental e Farmacológica da Relação
entre Ansiedade e Pânico em Modelos Animais**

Dissertação de Mestrado

Dissertação apresentada como requisito parcial
para a obtenção do grau de Mestre pelo
programa de Pós-graduação em Psicologia
Clínica da PUC-Rio.

Orientador: J. Landeira-Fernandez

Rio de Janeiro
Novembro de 2007



Bruno de Oliveira Galvão

**Avaliação Comportamental e Farmacológica da Relação
entre Ansiedade e Pânico em Modelos Animais**

Dissertação apresentada como requisito parcial
para a obtenção do grau de Mestre pelo
programa de Pós-graduação em Psicologia
Clínica da PUC-Rio.

Prof. Jesus Landeira Fernandez

Orientador

Departamento de Psicologia – PUC-Rio

Prof. Guilherme Guttman

Departamento de Psicologia – PUC-Rio

Prof. Luiz de Gonzaga Gawryszewski

Departamento de Neurobiologia - UFF

Prof. Paulo Fernando Carneiro de Andrade

Coordenador Setorial do Centro de Teologia
e Ciências Humanas – PUC-Rio

Rio de Janeiro, 23 de Novembro de 2007

Todos os direitos reservados. É proibida a reprodução total ou parcial do trabalho sem autorização da universidade, do autor e do orientador.

Bruno de Oliveira Galvão

Graduou-se em Psicologia na USU (Universidade SantaÚrsula) em 2003. Fez estágios dentro da área de saúde mental e psicologia experimental. Atendeu em clínica particular, participou de congressos dentro da área de Psicologia e Neurociências.

Ficha catalográfica

Galvão, Bruno de Oliveira

Avaliação comportamental e farmacológica da relação entre ansiedade e pânico em modelos animais / Bruno de Oliveira Galvão ; orientador: J. Landeira-Fernandez. – 2007.

64 f. : il. (col.) ; 30 cm

Dissertação (Mestrado em Psicologia)–Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2007.

Inclui bibliografia

1. Psicologia – Teses. 2. Ansiedade. 3. Medo ao contexto. 4. Comportamento defensivo. 5. NMDA. 6. Ataque de pânico. 7. MCPD. 8. PTZ. I. Landeira-Fernandez, J. II. Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro. Departamento de Psicologia. III. Título.

Para meu Tio Francisco Costa Accioly
pescador, pintor, carpinteiro e
por me mostrar a serra e o mar
In memoriam

Agradecimentos

Ao meu orientador professor J. Landeira-Fernandez, pelo rigor de seu trabalho, por suas críticas fundamentais ao longo desta caminhada, por confiar em mim e por me fazer pensar e sentir a ciência pela primeira vez.

Ao professor Marcus Lira Brandão, a todos em seu laboratório e aos meus novos amigos de Ribeirão Preto. A “Josi” pelo apoio no momento de “desespero”.

Ao professor Miguel Barbosa do Rosário do Departamento de Letras da UFRJ pelo auxílio na revisão ortográfica.

A todos os professores, funcionários e alunos do Departamento de Psicologia, especialmente a Marcelina Andrade pelo apoio, Vera Lúcia Lima pela disciplina, Chico pelo bom humor, Val pela alegria, Bruno Larrubia pela presteza e Alex pelo suporte logístico inestimável.

À CAPES e PUC-Rio, pelos auxílios concedidos, sem os quais este trabalho não poderia ter sido realizado.

À “Irmandade da Neurociência”, eternos amigos do mestrado: Ana Carolina Fioravanti com sua agitação contagiante, Fabiano por sua sutileza, Flavia Paes por sua força, Gisele Dias pelo apoio fundamental, Raquel Escocard pelo grande respeito, Renata por sua calma, Tânia Netto por seu companheirismo, Vitor de

Castro Gomes por sua ética e Woutter Hommes pela ajuda essencial. Obrigado a todos pela alegria, seriedade, discussão e trocas.

Aos meus grandes amigos aonde tudo se iniciou: Alexandre Rupert Skyrme, Daniel Mograbi, Fábio Pires Bento e Fábio Isaac Levi. Nunca irei esquecê-los.

A minha “irmã” companheira, compositora e pianista Clarice Assad e Família.

Ao meu grande “amor” por seu apoio fundamental, carinho, cuidado, paciência ao longo destes anos e a sua adorável família que me acolheu num momento decisivo.

Ao meu pai Délio Esteves Galvão, um exemplo a ser seguido. Uma admiração constante.

A minha mãe por participar da escolha que mudou a vida dela, e criou a minha.

Me gustaría agradecer al profesor Fernando Cardenas por su ayuda inestimable en el desarrollo y conceptualización de este trabajo.

Quisiera agradecer al profesor Silvio Morato por su gran hospitalidad al “adoptarme” en este momento crucial, por sus grandes ideas y por los buenos momentos en su laboratorio.

Adicionalmente, quisiera agradecer a todos los investigadores del laboratorio de Silvio por la gran ayuda que me brindaron, especialmente a Andrea Milena y Javier Rico por los consejos fundamentales y los debates teóricos.

Un gran abrazo para Andrés Uribe y Maria Angélica Castiblanco por el apoyo emocional. Nunca los olvidaré.

Resumo

Galvão, Bruno de Oliveira; Landeira-Fernandez, Jesus. **Avaliação Comportamental e Farmacológica da Relação entre Ansiedade e Pânico em Modelos Animais**. Rio de Janeiro, 2007, 64p. Dissertação de Mestrado – Departamento de Psicologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

A matéria cinzenta periaquedutal dorsal (MCPD) é associada com comportamento defensivo e ataques de pânico em humanos. Estimulações elétricas ou farmacológicas da MCPD induzem a reações aversivas de corrida e pulo em ratos. Os resultados no experimento 1 indicaram que animais submetidos a um contexto previamente associado com choques nas patas, obtiveram um comportamento defensivo de congelamento robusto e tiveram menores reações defensivas de corridas e pulos através da microinjeção de de 0.3 µl N-metil-D-aspartato (NMDA; 15.0 mg/kg), quando comparado com o grupo controle que não foi exposto ao procedimento de medo ao contexto. No experimento 2, o efeito de injeções de pentilenotetrazol (PTZ; 15.0 mg/kg i.p.) em ratos microinjetados com NMDA nas reações de corridas e pulos foi investigado. Os resultados mostraram que o PTZ (1ml/100gr) foi capaz de minimizar as reações aversivas de corridas e pulos induzidas pela microinjeção de NMDA na MCPD. Esses resultados sugerem que a ativação de mecanismos cerebrais que permeiam a ansiedade produzem um efeito inibitório em ataques de pânico.

Palavras-Chave:

Ansiedade; Medo ao contexto; Comportamento Defensivo; NMDA; Ataque de Pânico; MCPD; PTZ

Abstract

Galvão, Bruno de Oliveira. Landeira-Fernandez. Jesus, **Behavioral and Pharmacological Evaluation Between Anxiety and Panic in Animals models**. Rio de Janeiro, 2007, 64p. MSc Dissertation – Departamento de Psicologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

The dorsal portion of the periaqueductal gray (DPAG) is notably associated with defensive behavior and panic attacks in humans. Electrical or pharmacological stimulation of the DPAG induces aversive reactions such as running and jumping in rats. Our results indicate that animals exposed to contextual cues, that were previously associated with electrical footshocks, engaged in robust defensive freezing behavior and were less likely to display running and jumping defensive reactions by microinjection of 0.3 µl N-methyl-D-aspartate (NMDA; 15.0 mg/kg) into DPAG when compared with control animals that were not exposed to the context fear conditioning procedure. Furthermore the effect of pentylentetrazole injections (PTZ; 15.0 mg/kg i.p.) in microinjected NMDA rats in aversive reactions of running and jumping was investigated. The result showed that PTZ dose (1ml/100gr) was capable to minimize the aversive reactions of running and jumping induced by microinjection of NMDA into DPAG. These results suggest that activation of the brain mechanisms that underlie anxiety produces an inhibitory effect on panic attacks.

Keywords:

Anxiety; Context fear conditioning; Defensive behavior; NMDA; Panic attack; DPAG; PTZ

Sumário

1. Introdução	13
1.1. Sistema Motivacional de Defesa.....	13
1.2. Formas Clínicas de Manifestação da Ansiedade Patológica	15
1.3. Ansiedade e Modelos Animais	18
1.4. Modelo de Deakin e Graeff.....	21
2. Aspectos Históricos	23
2.1. Glutamato	23
2.2. GABA.....	24
2.3. Pentilenotetrazol	25
2.4. Benzodiazepínicos.....	28
3. Aspectos das Vias de Neurotransmissão.....	31
3.1. Vias Glutamatérgicas.....	31
3.2. Receptores Glutamatérgicos	33
3.3. Farmacologia dos Neurônios Glutamatérgicos	34
3.4. Vias Gabaérgicas	35
3.5. Receptores Gabaérgicos	38
3.6. Farmacologia dos Neurônios Gabaérgicos.....	39
3. 7. Sistema GABA-Benzodiazepínico	40
4. Objetivos	42

5. Experimento 1	43
5.1. Materiais e Métodos	43
5.1.1. Animais	43
5.1.2. Equipamento.....	43
5.1.3. Drogas	44
5.1.4. Cirurgia	44
5.1. 5. Procedimento.....	44
5.2. Resultados Comportamentais	45
6. Experimento 2	47
6.1. Materiais e Métodos	47
6.1.1. Animais	47
6.1.2. Equipamento.....	47
6.1.3. Drogas	47
6.1.4. Cirurgia	47
6.1.5. Procedimento.....	48
6.2. Resultados Comportamentais	48
6.3. Análises Histológicas	50
6.4. Análises Estatísticas	51
7. Discussão.....	52
8. Referências Bibliográficas	56

Lista de Abreviaturas

BZD: benzodiazepínico

GABA: ácido aminobutírico

GAD: ácido glutâmico descarboxilase

MCP: matéria cinzenta periaquedutal

MCPD: matéria cinzenta periaquedutal dorsal

MCPV: matéria cinzenta periaquedutal ventral

NDR: núcleo dorsal da rafe

NMDA: N-metil-D-aspartato

PTZ: pentilenotetrazol

SNC: sistema nervoso central

SSDRs: species-specific defense reaction = reação de defesa específica da espécie

TAG: Transtorno de Ansiedade Generalizada

TBPS: t-butilbiciclofosforotionato

“I sit beside the fire and think
of all that I have seen,
of meadow-flowers and butterflies
in summers that have been;

Of yellow leaves and gossamer
in autumns that there were,
with morning mist and silver sun
and wind upon my hair.

I sit beside the fire and think
of how the world will be
when winter comes without a spring
that I shall never see.

For still there are so many things
that I have never seen:
in every wood in every spring
there is a different green.

I sit beside the fire and think
of people long ago,
and people who will see a world
that I shall never know.

But all the while I sit and think
of times there were before,
I listen for returning feet
and voices at the door.”

JRR Tolkien