

7.

Discussão

Evidências indicam que ansiedade e pânico são diferentes emoções, não apenas em termos de experiência subjetiva, mas também no que concerne às manifestações comportamentais e neurofisiológicas já citadas no trabalho. Acredita-se que a ansiedade está relacionada a respostas de defesa a ameaças em potencial. Diversas evidências experimentais indicam que drogas benzodiazepínicas têm a capacidade de reduzir níveis de ansiedade, muito provavelmente graças à ação sobre a amígdala e o hipocampo.

O ataque de pânico parece ser uma outra reação de defesa associada a estímulos de perigos proximais, ou seja, estímulos que fazem contato físico com o indivíduo produzindo algum tipo de ameaça à sua existência. Drogas que alteram a comunicação de sinapse serotoninérgica têm a capacidade de aliviar a ocorrência destes ataques. Estruturas neurais filogeneticamente mais antigas, tais como o hipotálamo e a MCP parecem estar associadas com a origem desta patologia.

Do ponto de vista da evolução, o papel funcional tanto da ansiedade quanto do pânico pode ser ilustrado através de uma analogia com os padrões comportamentais de defesa demonstrados por animais diante de uma situação de ameaça ao seu bem-estar, à sua integridade física e, principalmente, à sobrevivência. Esta ameaça pode ser representada através de estímulos inatos (ex: predador ou agressor de mesma espécie) ou estímulos condicionados (CSs) que tiveram esta capacidade adquirida através de associações com estímulos causadores de desconforto, dor e outras sensações desagradáveis. Conseqüentemente, padrões de luta/fuga e congelamento poderiam ser desencadeados.

A resposta de defesa que animais apresentam à estimulação da MCPD tem sido amplamente utilizada como modelo animal de pânico. Por outro lado, o condicionamento contextual de medo pode ser utilizado como modelo animal de ansiedade. Dessa forma, a relação entre ansiedade e transtorno de pânico pode ser investigada em uma condição experimental controlada através de animais de laboratório.

Visto que os resultados indicaram que o comportamento de congelamento, induzido pelo condicionamento contextual aversivo, foi capaz de inibir reações

ativas de fuga induzida pela microinjeção de NMDA na MCPD, pode-se concluir que ativação de mecanismos cerebrais que permeiam a ansiedade produz um efeito inibitório nos ataques de pânico. Assim, como sugerido na teoria do papel dual da serotonina por Deakin e Graeff, os dados estão de acordo com a proposição que o sistema serotoninérgico ascendente aumentaria o medo (ou ansiedade) por estimular o substrato de defesa da amígdala e, simultaneamente, impediria a expressão de pânico por inibir os neurônios que comandam a fuga na MCPD.

Nesse sentido, os estímulos aversivos condicionados teriam a função de guiar o organismo fora de situações de perigo. Tais estímulos produziriam medo e a ativação disfuncional desse mecanismo de defesa produziria ansiedade generalizada.

O fato do condicionamento de medo contextual ter sido capaz de inibir reações ativas de fuga pela microinjeção de NMDA na MCPD está em conformidade com a teoria de Fanselow que diz serem as respostas defensivas animais organizadas hierarquicamente. Segundo esta teoria (Fanselow., 1980) o congelamento é a principal resposta a um estímulo aversivo, inato ou aprendido, e pode inibir formas ativas de comportamento nociceptivos a uma variedade de situações ameaçadoras. Por exemplo, o condicionamento de medo contextual pode disparar uma reação analgésica que pode inibir o reflexo de retirada a um estímulo doloroso (Brandão, Aguiar e Graeff, 1982). Além disso, tem sido mostrado que o condicionamento do medo contextual pode inibir vigorosas respostas de corrida e saltos disparados pelo choque nas patas assim como a fuga defensiva induzida por choque (Bolles e Fanselow, 1982).

A farmacologia da ansiedade, medo e pânico dentro da circuitaria da MCP tem mostrado a importância do envolvimento tanto da serotonina quanto do GABA (Behbehani, 1995) na modulação dos níveis de ansiedade no organismo. A MCP contém, de fato, uma rica rede gabaérgica com receptores tanto de BZD quanto de GABA (Mennini e Gobbi, 1990); o bloqueio dos receptores de GABA, em particular os receptores GABA-A, por parte de drogas antagonistas, acabam por ocasionar respostas aversivas, (Graeff *et al.*, 1986; Shaikh e Siegel, 1990) autonômicas (Carrive *et al.*, 1991; Bandler *et al.*, 1991) e, de fato, um aumento da ansiedade nos animais.

Apesar de termos trabalhado com apenas uma droga que atua via neurotransmissão mediada pelo GABA, temos que salientar as diversas evidências que sustentam outros neurotransmissores e neuromoduladores na ansiedade que incluem aminas biogênicas como a noradrenalina, dopamina e alguns peptídeos.

O fato de a injeção intraperitoneal de PTZ ter sido capaz de diminuir as reações de fuga pela microinjeção de NMDA na MCPD mostra a importância do papel do GABA na ansiedade e pânico. O efeito do PTZ sugere que a ação deste antagonista na neurotransmissão do GABA pode influenciar na reação de fuga dentro de um contexto experimental. Mais uma vez evidencia-se que o efeito de uma ansiedade antecipatória pela ação do PTZ pode diminuir uma resposta de fuga induzida pela microinjeção de NMDA na MCPD.

Por sua vez, a hipótese de que um alto índice de ansiedade (ansiedade antecipatória) reduz a resposta de fuga foi experimentalmente testado. Como esperado, os resultados demonstraram que ratos expostos pela primeira vez a um determinado contexto sob o efeito de uma droga ansiogênica demonstraram ter menor reação de resposta de fuga eliciada pela estimulação química da MCPD.

Outros estudos demonstraram resultados farmacológicos, sugerindo que o aumento da ansiedade pode inibir a ocorrência de ataques de pânico. Pacientes com Transtorno de Pânico tratados com drogas que bloqueavam a recaptação de serotonina mostraram uma diminuição nos ataques de pânico (Klein e Klein, 1989). Portanto, parece que a ativação da circuitaria neural envolvida na ansiedade pode de fato inibir a incidência de pânico.

Finalmente, nossos resultados têm uma consequência imediata na compreensão acerca da relação entre ansiedade e pânico em humanos. Experimentos bem controlados indicam que há duas, mas diferentes circuitarias neurais responsáveis pela ocorrência de vias opostas dos comportamentos defensivos dos animais (Fanselow e Sigmund, 1986). Um sistema, relacionado a uma postura de congelamento defensivo, envolve a ativação do complexo amigdalóide e da MCPV. O mau funcionamento deste sistema defensivo, como falado antes, parece estar relacionado aos Transtornos de Ansiedade Generalizada (Gray, 1982).

O outro sistema é responsável pela via completamente oposta do comportamento defensivo. Ele envolve formas extremamente vigorosas de comportamento ativo, como as reações tipo fuga-luta. A MCPD está claramente

associada com estas respostas defensivas ativas estereotipadas e sua hiperativação parece estar relacionada ao Transtorno do Pânico (Landeira, Decola, Kim e Fanselow, 2006). Assim, nossos resultados indicaram que o condicionamento de medo contextual induziu comportamento defensivo de congelamento e diminuiu as reações defensivas ativas evocadas pela microinjeção de NMDA na MCPD, que pode estar implicada na relação inversa entre ansiedade e ataques de pânico. A injeção intraperitoneal de PTZ, por sua vez, tendo apenas o papel de eliciar uma ansiedade antecipatória por meio químico no animal, acabou por inibir uma resposta de fuga, corroborando também a hipótese proposta neste trabalho. Estudos em humanos demonstraram ainda que pacientes que sofrem de transtorno de pânico preferem antes manter-se ocupados do que relaxados, deixando, assim, os seus níveis de ansiedade altos. Em adição, terapias que envolvem relaxamento podem precipitar ataques de pânico (Adler, 1987).

Leva-se em conta que a frequência de ataques de pânico é maior no início da agorafobia, quando há pouca ansiedade antecipatória, se comparada com a última fase, quando a ansiedade está totalmente desenvolvida (Graeff e Zangrossi, 2002). Existem evidências que mostram que a sensação de medo extremo experienciada por pacientes que sofrem de transtorno de pânico não está relacionada à atividade cortical; a mesma é produzida por atividades neurais hipotalâmicas e representações da MCP. Por outro lado, a ansiedade antecipatória está relacionada à atividade do córtex cingulado anterior (Hsieh, Stone-Elender, e Ingvar, 1999). Estas evidências mostram que tanto a ansiedade antecipatória quanto o pânico são ativadas por diferentes partes dentro da circuitaria cerebral. Com isso, podemos afirmar que a mesma circuitaria neural, que comanda as reações de defesa inata, eliciadas por perigo proximal, também têm envolvimento nos ataques de pânico.