

INTRODUÇÃO

1.1

Medo e Ansiedade

Ainda que não exista uma definição única e geral da ansiedade, sabemos que este fenômeno é uma experiência recorrente e evolutivamente antiga para seres humanos e outras espécies. A ansiedade e o medo formam a primeira linha de defesa, que seriam como uma antecipação de um perigo potencial à sua ocorrência, sendo ambos parte de um mecanismo de sobrevivência como resultado de um processo evolutivo.

Etimologicamente, a palavra *ansiedade*, derivada do latim *axietate*, traz um significado referente à ânsia, sufocamento e opressão. Outras definições enfatizam dimensões subjetivas, aspectos comportamentais e aspectos fisiológicos. Muitos são os conceitos e definições encontrados na literatura acerca da ansiedade. Outras definições encontradas na literatura focam-se na questão evolutiva - isto é, a ansiedade como característica selecionada ao longo da história filogenética das espécies que as apresentam por sua função adaptativa e protetora. Segundo Gross e Hen, 2004, a ansiedade pode ser definida como um conjunto característico de respostas comportamentais e fisiológicas como evitação, vigilância, alerta e excitação, que evoluíram para proteger o indivíduo do perigo.

A ansiedade pode se relacionar a sintomas somáticos, perceptuais, comportamentais e cognitivos, deflagrado não apenas por estímulos aversivos, mas também por antecipação (Landgraf e Wigger, 2002).

Determinados autores evolucionistas enumeram algumas das diferentes modificações que ocorrem em um organismo quando é detectado um sinal de perigo ou alerta (Cosmides e Tooby, 2000):

Primeiro há mudanças em percepção e atenção, como por exemplo, um aumento na capacidade de distinguir sons; segundo, objetivos e metas motivadas mudam – a segurança passa a ser uma prioridade absoluta; terceiro, os processos de memória são redirecionados a novas tarefas de evocação; quarto, os processos

comunicativos se modificam de tal maneira que o animal pode emitir um alarme ou ficar paralisado; quinto, alguns sistemas de aprendizagem são ativados, conforme mostra a ampla literatura de medo condicionado; sexto, importantes mudanças fisiológicas ocorrem, decorrentes da ativação simpática e conseqüente descarga adrenérgica, como o aumento da frequência cardíaca, o clareamento da mucosa gástrica (conseqüência da saída do sangue do trato digestivo para estruturas com função prioritária na situação de perigo, como os músculos), a liberação de hormônios do estresse, a hipoalgesia e a potenciação dos reflexos (LeDoux, 2000); sétimo, regras de decisão comportamental são ativadas, e diferentes cursos de ação podem ser potenciados, como esconder-se, fugir, lutar, fingir-se de morto ou tornar-se imóvel (Dias, G, 2009) – estes comportamentos foram respostas comportamentais estudadas neste trabalho.

1.2

Medo e Ansiedade: Diferenças e similaridades conceituais

Como mencionado anteriormente, a definição de ansiedade e medo ainda não é um conceito claro e generalizado para muitos pesquisadores. A resposta induzida por um estímulo aversivo corresponde tanto à definição de medo quanto à definição de ansiedade (Gross e Hen 2004) criando certa dificuldade em distinguir entre estes dois conceitos.

Alguns autores alegam que o medo está relacionado a um perigo real e presente e a ansiedade está relacionada a uma percepção de perigo potencial, ou seja a um medo antecipatório (Graeff, 1990). Determinados estudos têm mostrado que animais de linhagens selecionadas para respostas de medo mais acentuadas após passarem por experiência de choque nas patas apresentam comportamento igualmente acentuado em alguns testes de ansiedade (Ponder *et al.*, 2007). Evidências mostram que situações que evocam medo ou ansiedade parecem deflagrar reações fisiológicas e comportamentais semelhantes, ainda que uma diferença conceitual não seja marcada e definitiva entre estes dois termos, algumas propostas psicobiológicas entre ambos é proposta (Alves, 2001).

De um modo geral, a ansiedade e o medo se referem a um mesmo conjunto de respostas, sendo diferença entre os dois termos conceitual e variável entre os diferentes pesquisadores.

1.3

Transtornos de Ansiedade

Os transtornos de ansiedade são difíceis de ser reconhecidos já que determinados graus de ansiedade são considerados benéficos ao indivíduo, ajudando-o a se preparar para a execução de várias tarefas ao longo da vida. A ansiedade normal é evolutivamente adaptativa, mas o medo excessivo pode ser incapacitante para um indivíduo, se desencadeando como um transtorno de ansiedade (Anagnostara, et al., 1999a; Landgraf et al., 2007).

A lei de Yerkes-Dodson (Dractu e Lader, 1993) sugere que existe um ponto ótimo de ansiedade para a melhor execução de uma determinada tarefa, conforme representada na figura 1. De acordo com a lei de Yerkes-Dodson a relação entre atividade e desempenho toma a forma de uma curva em “U” invertido; ou seja, até um ponto determinado, o aumento da ansiedade tem a capacidade de aumentar o desempenho. É interessante também notar que o aumento da ansiedade depois de certo ponto implica a queda do desempenho. Simplificando e corroborando o anteriormente mencionado, em certos níveis, a ansiedade é um fenômeno adaptativo, pois tem a capacidade de melhorar o desempenho de um indivíduo frente a algumas exigências ambientais.

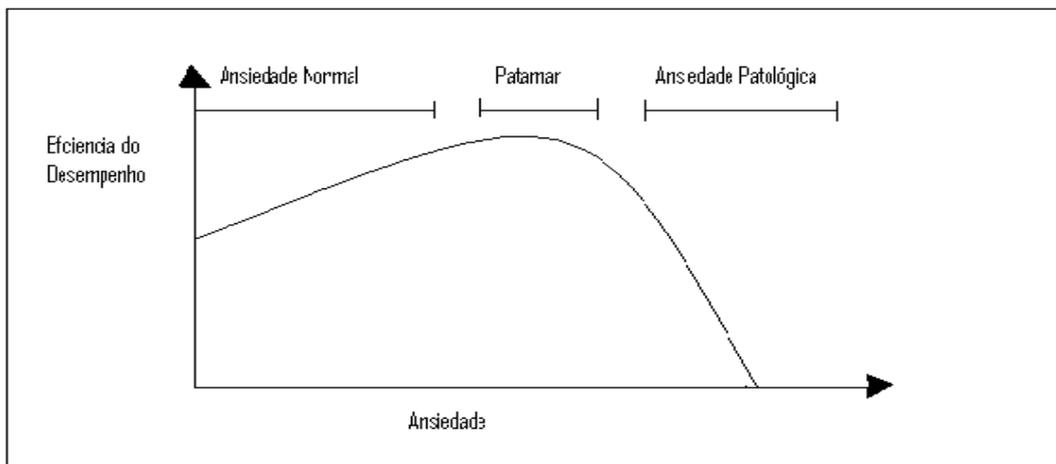


Figura 1: Curva de Yerkes-Dodson (Dractu e Lader, 1993)

A ansiedade patológica é provavelmente a disfunção emocional que mais atinge a qualidade de vida humana e pode ser definida como uma expressão inapropriada de determinados comportamentos (Landgraf e Wigger, 2003).

No presente trabalho focaremos no entendimento maior das circuitarias de defesa do ataque de pânico, transtorno de pânico e o transtorno de ansiedade generalizada.

1.3.1

O DSM IV e o CID -10

O DSM-IV e o CID-10 são utilizados para definir e diagnosticar diferentes transtornos incluindo quadros relacionados ao transtorno de ansiedade. Como mostra a tabela 1, existe certa discrepância entre suas definições e classificações, por exemplo, o DSM-IV entende que a agorafobia está sempre associada ao transtorno de pânico (TP), classificando-a assim em agorafobia sem história de pânico, ou em transtorno do pânico com ou sem agorafobia. Por outro lado, o CID-10 mostra uma visão diferente ao classificar a agorafobia, pois a classifica com ou sem transtorno de pânico.

Com relação às fobias sociais e às fobias específicas não se encontram diferenças significativas, pelo contrario, o CID-10 e o DSM-IV as classificam e definem similarmente.

No DSM-IV, o transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) é classificado entre os transtornos de ansiedade enquanto que no CID-10 ele é uma categoria independente. O TOC caracteriza-se por pensamentos obsessivos ou atos compulsivos recorrentes.

O DSM-IV e o CID-10 definem de forma similar as duas formas patológicas que o estresse grave pode causar em um individuo: Transtorno de estresse agudo (TEA) e transtorno de estresse pós-traumático (TEPT). O transtorno de estresse agudo caracteriza-se pelo desencadeamento transitório de sintomas de ansiedade logo após um evento traumático, enquanto a TEPT caracteriza-se por uma resposta tardia e mais duradoura a um evento traumatizante em relação ao TEA.

O CID-10 tem entre suas categorias o distúrbio misto de ansiedade e depressão, sem existir um conceito similar no DSM-IV. O distúrbio misto caracteriza-se por ter sintomas tanto de ansiedade como de depressão.

Finalmente, o transtorno de ansiedade generalizada (TAG), é um conceito compartilhado pelos dois sistemas de classificação, tanto pelo DSM-IV e pelo CID-10.

A seguir mais informação acerca do transtorno de ansiedade generalizada e do transtorno de pânico que são as duas condições psiquiátricas mais estudadas e avaliadas neste projeto.

Tabela 1: Classificação dos Transtornos de Ansiedade segundo o DSM-IV e o CID-10

DSM-IV	CID-10
Transtorno do Pânico (TP)	Distúrbio do Pânico
Sem agorafobia	Ansiedade Paroxística Episódica
Com agorafobia	Agorafobia
Agorafobia sem transtorno do pânico	Agorafobia com Distúrbio do Pânico
Fobias Específicas (simples)	Agorafobia sem distúrbio do Pânico
Fobia social	Fobias Específicas Isoladas
Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC)	Fobia Social
Transtorno de Estresse Pós-traumático (TEPT)	
Transtorno de estresse agudo	
Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG)	Distúrbio de Ansiedade
	Distúrbio Misto de Ansiedade e Depressão
Transtorno de Ansiedade sem Origem Específica (SOE)	Distúrbio de Ansiedade sem Origem Específica (SOE)

Fonte: Adaptado de America Psychiatric Association –Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4 ed., 1994.

1.3.2

Transtorno de ansiedade generalizada

A sintomatologia deste transtorno é comum, mas sua persistência não. Os pacientes que sofrem deste transtorno continuamente se queixam de se sentirem tensos e nervosos, se preocupam com coisas negativas que por acaso poderiam acontecer e experimentam todos os sintomas de excitação do sistema nervoso autônomo. Uma das piores características deste transtorno é a incapacidade do paciente identificar e, portanto, não poder evitar a causa destes sintomas persistentes e desagradáveis. Basicamente este transtorno consiste em uma ansiedade excessiva e preocupações, acompanhadas de queixas somáticas, não estando restritas a uma única situação (Nardi ET AL., 1996).

O DSM-IV define o TAG da seguinte forma:

Tabela 2: Critérios de diagnósticos para transtorno de ansiedade generalizada de acordo com o DSM-IV

A. Ansiedade e preocupação excessivas (expectativa apreensiva), ocorrendo na maioria dos dias por pelo menos 6 meses, com diversos eventos ou atividades.

B. O indivíduo considera difícil controlar a preocupação

C. A ansiedade e a preocupação estão associadas com três (ou mais) dos seguintes seis sintomas (com pelo menos alguns deles presentes na maioria dos dias nos últimos 6 meses):

1. Inquietação ou sensação de estar com os nervos à flor de pele ;

2. Fatigabilidade;

3. Dificuldade em concentrar-se ou sensações de “branco” na mente;

4. Irritabilidade;

5. Tensão muscular

6. Perturbação do sono (dificuldades em conciliar ou manter o sono, ou sono insatisfatório e inquieto).

D. O foco da ansiedade ou preocupação não está confinado a aspectos de um transtorno de eixo I.

E. A ansiedade, a preocupação ou os sintomas físicos causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social ou ocupacional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.

F. A perturbação não se deve aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância ou de uma condição médica geral nem ocorre exclusivamente durante um transtorno de humor, psicótico ou invasivo do desenvolvimento.

G. A perturbação não se deve aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (droga de abuso, medicamento) ou de uma condição médica geral nem ocorre exclusivamente durante um transtorno do humor, transtorno psicótico ou transtorno invasivo do desenvolvimento.

Fonte: Adaptado de America Psychiatric Association –Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4 ed., 1994.

O transtorno da ansiedade generalizada possivelmente se envolve em um complexo circuito neurobiológico que inclui o sistema simpático de noradrenalina no lócus ceruleus, o eixo HPA, e a participação de moduladores de GABA e serotonina (Brawman-Mintzer e Lydiard, 1997). Por conseguinte, entre os

tratamentos mais poderosos para este transtorno está o uso de benzodiazepínicos, inibidores de receptação de serotonina e, o uso da terapia cognitivo-comportamental (Gross e Hen, 2004).

Entre as principais estruturas que participam do transtorno da ansiedade generalizada se encontram: os núcleos dorsais da rafe, hipotálamo, hipocampo, amígdala, tálamo, cerebelo, gânglios da base, córtex cingulado e córtex. Apesar da ansiedade ser um fenômeno tipicamente humano, os aspectos funcionais deste transtorno se encontram correlacionados às reações de defesa produzidas por alguns animais frente a estímulos aversivos ou situações de perigo, conseqüentemente, diferentes modelos animais tem sido utilizados como ferramentas para investigar os mecanismos envolvidos nos transtornos de ansiedade.

1.3.3

Transtorno de pânico

A manifestação do episódio de AP caracteriza-se por uma série de sintomas que surgem de forma subita em menos de 10 minutos. O AP seria episódios intensos de medo e terror acompanhado por aceleração dos batimentos cardíacos, dores no peito, tonteadas ou vertigens, náuseas, respiração curta, tremor, medo de morrer, suores frios, sentimentos de não realidade, dormência, sensação de frio e calor, um sentimento de estar perdendo o controle, ou medo de enlouquecer (DSMIV, 1995). O transtorno de pânico por sua vez, se caracterizará exatamente pela presença de Ataques de Pânico recorrentes e inesperados, seguidos por pelo menos 1 mês de preocupação persistente acerca de ter um outro Ataque de Pânico, preocupação acerca das possíveis implicações ou conseqüências dos Ataques de Pânico, ou uma alteração comportamental significativa relacionada aos ataques (DSM IV,1995).

Devido aos ataques de pânico também podem ocorrer outros transtornos de ansiedade. Durante o diagnóstico diferencial é importante levar em conta o contexto no qual ocorre o ataque de pânico. Existem três tipos característicos do ataque de pânico: ataques de pânico inesperados (não evocados) que são os ataques que não estão associados com nenhum ativador situacional, ou seja o ataque é totalmente inesperado e sem razão nenhuma; os ataques de pânico ligados a situações (evocados) estes ataques ocorrem quase que invariavelmente logo após a exposição ou antecipação a um ativador ou evocador situacional, são mais característicos da fobia social e específica e os ataques de pânico predispostos pela situação, são aqueles ataques que ocorrem quase sempre na exposição a um específico evocador porém nem sempre ocorrem no instante, pode ser um pouco antes ou depois, estes ataques são muito frequentes no transtorno de pânico ainda que também possam ocorrer nas fobias tanto específica como social.

O DSM-IV define o ataque de pânico da seguinte forma:

Tabela 3: Critérios para ataque de pânico de acordo com o DSM-IV

Um período distinto de intenso temor ou desconforto, no qual quatro (ou mais) dos seguintes sintomas desenvolveram-se abruptamente e alcançaram um pico em 10 minutos:

- (1) Palpitações ou ritmo cardíaco acelerado
- (2) Sudorese
- (3) tremores ou abalos
- (4) sensações de falta de ar ou sufocamento
- (5) sensações de asfixia
- (6) dor ou desconforto torácico
- (7) náusea ou desconforto abdominal
- (8) sensação de tontura, instabilidade, vertigem ou desmaio
- (9) desrealização (sensações de irrealidade) ou despersonalização (estar distanciado de si mesmo)
- (10) medo de perder o controle ou enlouquecer
- (11) medo de morrer
- (12) parestesias (anestesia ou sensações de formigamento)
- (13) calafrios ou ondas de calor

Fonte: Adaptado de America Psychiatric Association –Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4 ed., 1994.

1.4

Medo condicionado e medo incondicionado

Estes conceitos foram primeiramente propostos pelo fisiologista Ivan Pavlov (1927), cujos experimentos foram realizados associando uma campainha (estímulo neutro) a uma porção de comida (estímulo incondicionado) produzindo assim uma resposta de salivação (resposta condicionada). Desta forma o som da campainha se torna um estímulo condicionado. Uma vez que a relação entre o estímulo condicionado e o estímulo incondicionado é aprendida, as respostas comportamentais e fisiológicas do indivíduo passam a ser emitidas na apresentação do estímulo condicionado (LeDoux, 2000).

O medo condicionado é um mecanismo de defesa aprendido. É um processo no qual um estímulo que não representa nenhuma ameaça passa a ser aversivo para o indivíduo por meio do processo de associação, ou seja, por haver ocorrido paralelamente ou imediatamente depois de um estímulo naturalmente provocador de medo. O termo medo condicionado, se refere a um medo totalmente aprendido baseado em experiências aversivas anteriores, cujos estímulos associados acarretam as respostas de medo. Estímulos neutros podem ficar associados com estímulos nocivos ou dolorosos como, por exemplo, um choque elétrico, que adquire a capacidade de ativar respostas de defesa.

O medo incondicionado é um mecanismo de defesa inato, portanto, não é um medo aprendido, se trata de respostas automáticas filogeneticamente selecionadas ao longo da história evolutiva de cada espécie. O medo incondicionado é evocado quando o indivíduo se vê frente a uma situação naturalmente ameaçadora. Algo a levar em consideração é que as respostas de medo condicionado e medo incondicionado são as mesmas, então, estes dois mecanismos de defesa se diferenciam no contexto em que ocorre cada experiência.

1.5

Medo e ansiedade: Bases neuroanatômicas

1.5.1

Primeiras descobertas neuroanatomômicas do sistema motivacional de defesa.

Embora o sistema motivacional de defesa tenha sido considerado um constructo teórico, empregado como uma variável interveniente entre o momento em que um estímulo de perigo é detectado e a ocorrência de uma resposta de defesa, vários trabalhos, desde a primeira metade do século XX, tem tentado mapear que estruturas neurais participem deste sistema.

Em 1878, Broca observou que uma série de estruturas telencefálicas se comunicavam entre si, formando um anel situado abaixo do manto cortical e envolvendo o corpo caloso. A esse conjunto de estruturas, Broca denominou o grande lobo límbico, atribuindo a essa estrutura uma função olfativa.

Papez (1937) sugeriu que um circuito fechado de estruturas deveria ser o suporte físico das emoções. De acordo com este circuito, o giro do cíngulo manteria conexões com o hipocampo que enviaria projeções para o corpo mamilar, via fornix, que por sua vez se projetaria para os núcleos anteriores do tálamo, através do trato mamilotálâmico, e daí fechava-se o círculo através de projeções para o giro do cíngulo.

MacLean (1958) observou que outras estruturas, além das descritas por Papez (por exemplo, o complexo amigdalóide e a área septal), se relacionavam entre si e que essas também deveriam estar envolvidas com a emoção. MacLean denominou esse conjunto de estruturas de sistema límbico, embora, hoje em dia, não exista um consenso das estruturas deste sistema.

Em termos neurobiológicos, estímulos ameaçadores ativam o chamado circuito mediador do medo. As respostas de medo são deflagradas a partir do acionamento de uma estrutura subcortical chamada amígdala, que recebe aferências de algumas estruturas envolvidas no processamento cognitivo, como o

córtex sensorial, o tálamo e o hipocampo (LeDoux, 2001), conforme mostra a figura 2.

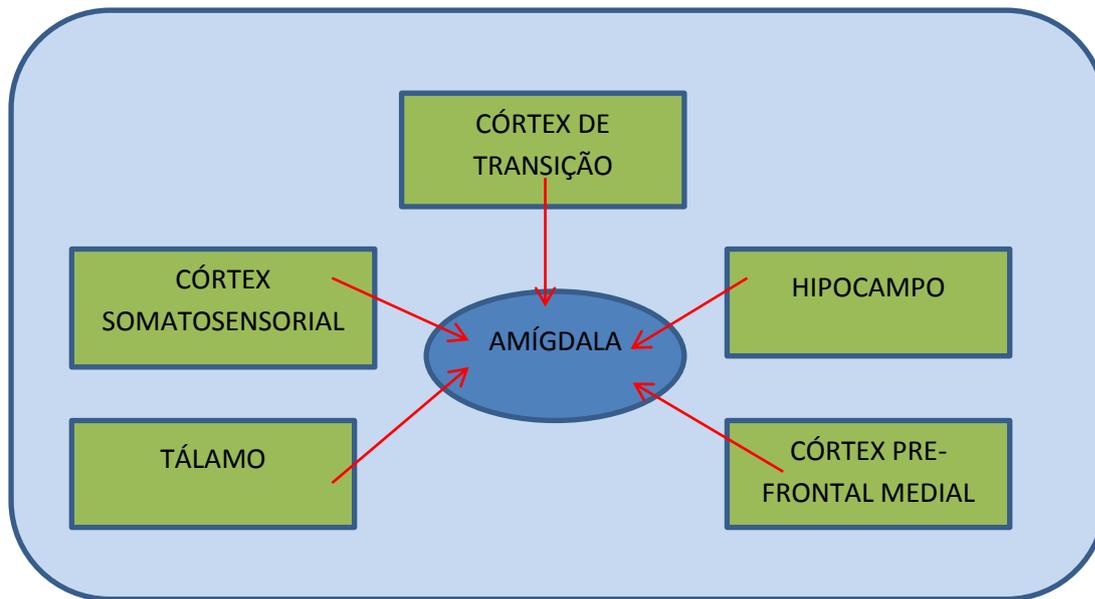


Figura 2: Circuito mediador do medo Estruturas corticais e subcorticais envolvidas na resposta de medo/ ansiedade enviam informações sobre os estímulos à amígdala, que envia sinal a diversas regiões do organismo, para que as respostas sejam deflagradas. Adaptado de Dias, G.,2009.

1.5.2

Hipocampo dorsal

Embora O'keefe & Nadel (1978), Izquierdo (1992), Eichenbaum (1994 e 2000) e Squire (1992, 2004) tenham mostrado o papel da formação hipocampal (giro denteado, hipocampo, córtex entorrinal, subículo, presubículo e parasubículo) no que concerne a aprendizagem e memória em mamíferos, evidências (Gray, 1982; Gray e McNaughton, 2000 e Bannerman, 2004) acerca do envolvimento da formação hipocampal em mecanismos associados com medo e ansiedade vêm se acumulando.

Segundo Gray (1982), Gray e McNaughton (2000), embora a influência do hipocampo (HPC) sobre as reações de medo possa vir a ser uma consequência necessária das suas operações mnemônicas, é também possível que tanto o medo quanto a ansiedade sejam controlados por esta estrutura independente do processo de aprendizagem. Confirmando esta hipótese, dados da literatura sugerem que o HPC poderia vir a ter funções diferenciadas ao longo de seu eixo dorso-ventral (Risold e Swanson, 1996; Moser e Moser, 1998; Bannerman, 2004 e Esclassan, 2009). O presente trabalho tenta evidenciar algumas diferenças entre o hipocampo dorsal e ventral.

A porção dorsal do hipocampo é bem conhecida por seu envolvimento na memória, aprendizagem, e no medo condicionado (Kjelstrup ET AL., 2002). Esta região também é chamada de *cold hippocampus* (Fanselow e Dong, 2009) por ser a região do hipocampo mais ligada aos processos cognitivos. Desde o caso de H.M - um paciente que perdeu grande parte de sua memória quando seu lóbulo temporal-medio foi removido como tratamento buscando uma melhora para a epilepsia - uma grande quantidade de dados unem o hipocampo com a memória em humanos, outros primatas e ratos (Scoville and Milner, 1957; Squire, 1992).

O hipocampo dorsal cumpre um papel crítico em diferentes processos de memória incluindo a memória episódica (Squire and Zola 1996; Eichenbaum, 2000), a atividade locomotora, a exploração e os processos de navegação espacial (Fanselow and Dong, 2009). Em anos anteriores, considerável evidência suporta a questão de que lesões no hipocampo dorsal interferem na aquisição de medo

contextual enquanto que não tem nenhum efeito no medo condicionado ao som. (Kim, 1992; Maren e Fanselow, 1997; Phillips e Ledoux, 1992 e 1995). Também, foi sugerido que esta região do hipocampo desempenhava um importante papel na recuperação de memórias contextuais (Hirsh, 1974).

Consistente com esta visão, diversos estudos responsabilizam o hipocampo dorsal não só na codificação de representações contextuais (Kim e Fanselow, 1992; Philips e Ledoux, 1992; Maren et al, 1997; Frankland et al. 1998; Good et al. 1998; Rudy e O'Reilly, 2001) mas também em usar estas representações para a recuperação destas memórias (Good e Honey, 1991; Honey e Good, 1993; Kennedy e Shapiro, 2004). Foi demonstrado que o hipocampo dorsal é uma estrutura implicada na aquisição, recuperação e expressão do medo contextual (Kim, JJ; et al, 1993).

1.5.3

Hipocampo ventral

A literatura também mostra o outro lado do hipocampo, um *hipocampo quente* que seria a parte ventral desta estrutura. Esta parte está intimamente relacionada com a emoção, regulação às respostas de estresse e sua disfunção resulta em desordens afetivas como, por exemplo, a depressão (Fanselow e Dong, 2009).

Historicamente, a relação existente desde então entre o hipocampo e a emoção se deve à posição proeminente desta região no circuito límbico de Papez e seu hipotético papel no controle da emoção. Gray sugeriu que o hipocampo está envolvido em “estados emocionais, especialmente em decepção e frustração” (Gray e Jeffrey, 1971, p 201; Gray e McNaughton, 2000; Sokolov e Vinograda, 1975).

O hipocampo exerce um forte controle regulador do eixo HPA (*hypothalamic-Pituitary-Adrenal*). Lesões hipocampais prejudicam o controle hormonal à resposta de estresse (Dedovic et al., 2009; Jacobson e Sapolsky, 1991). Está claro que as elevações de hormônios de estresse levam à disfunção hipocampal tanto em pessoas como em roedores (McEwen et al., 1997; Herman et al., 2005). Em humanos, volumes hipocampais diminuídos e disfunção hipocampal são associados com desordens psicológicas com fortes componentes afetivos, como a desordem do estresse pós- traumático, transtorno bipolar e depressão (Bonne et al., 2008; Frey et al., 2007). Tratamentos farmacológicos eficazes destas desordens afetam positivamente a função hipocampal e a sua fisiologia. A relação do hipocampo com a emoção é tão forte quanto sua relação com a memória (Fanselow, M.S e Dong, H.W., 2009)

Testes comportamentais de navegação espacial e memória têm sido particularmente úteis para entender as funções do hipocampo. Um teste comportamental para estudar a cognição espacial em roedores altamente usado é o labirinto aquático de Morris, onde os animais devem nadar em busca de uma plataforma para se localizar utilizando sinais visuais fora da água (Morris, 1981). Este teste responsabiliza claramente o hipocampo dorsal no uso da memória

espacial. Lesões restritas a só 25 % do hipocampo dorsal prejudicam o desempenho no labirinto aquático, já que lesões no hipocampo ventral não afetam em nada este desempenho (Moser et al., 1995).

Em um estudo que claramente manipulou o estresse sobre a cognição, Henke (1990) relatou que lesões no hipocampo ventral, mas não no hipocampo dorsal produziram a apresentação de úlceras de estresse produzidas por frio/restrição. Além disso, Kjelstrup et al. (2002) relataram que lesões no maior quarto ventral do hipocampo, incrementaram as entradas nos braços abertos de um labirinto em cruz elevado e diminuíram a defecação na caixa claro-escuro, ambos comportamentos nos dois testes mencionados corroboram a redução da ansiedade com a lesão do hipocampo ventral. Os animais lesionados no hipocampo ventral também mostraram menos incremento nos níveis de corticosterona quando foram apresentados na caixa claro-escuro (Kjelstrup et al, 2002).

1.5.3

Matéria cinzenta periaquedutal dorsal

Graeff (1981 e 1994), Nogueira (1991), Behbehani (1995), Vianna (2001), Magierek (2003), Bittencourt, et. al., (2004) e Brandão (2007) sugerem que a matéria cinzenta periaquedutal (MCP), que se localiza ao longo do mesencéfalo, tem-se mostrado como uma área relevante no controle dos comportamentos de defesa. A estimulação elétrica da MCPD em animais tem sido empregada há bastante tempo para um melhor entendimento do fenômeno do pânico. Verificou-se que, ao se fazer um aumento gradual da corrente elétrica para estimular a MCPD, produzia-se um comportamento de alerta, congelamento, e, num dado momento, resposta de corrida e salto. De fato, as estimulações elétricas da MCPD, que ocasionam respostas de fuga (Landeira, Fanselow e Deoca, 1992), proporcionam um dos modelos animais para o estudo do pânico. Este sistema está relacionado com formas vigorosas de comportamento ativo, como reações de fuga ou luta.

Segundo Behbehani (1995), Brandão (2007), Siqueira (2009) e Casarotto (2010), a estimulação da matéria cinzenta periaquedutal dorsal e dorsolateral produz comportamento aversivo em animais. Isto indica que esta região cerebral faz uma importante conexão com a circuitaria cerebral envolvida no processo de ansiedade e medo. Projeções sistemáticas da amígdala para a matéria cinzenta periaquedutal sugere que um estímulo relacionado ao perigo ativa um circuito específico na amígdala que se projeta para a MCP, ativando assim mecanismos da MCP que lidam com reações de defesa, analgesia e respostas autonômicas (Fanselow, 1991). De acordo com este modelo, avisos de perigo (presa avista o predador) ativam regiões da amígdala que se projetam para a matéria cinzenta periaquedutal ventral (MCPV) responsável pela resposta de congelamento (neurônios intrínsecos às porções caudais da MCPV são cruciais para o congelamento), a destruição química destas áreas atenua o congelamento segundo Ledoux, et. al., (1988), provando-se crucial também para a analgesia opilácea (Helmstetter e Landeira-Fernandez, 1990).

Contudo, quando o animal encontra o perigo (predador pega a presa), uma circuitaria na amígdala que se projeta para a matéria cinzenta lateral é ativada. A

ativação desta rede produz respostas de fuga associadas com vocalizações e respostas autonômicas (Behbehani,1995). De acordo com este modelo, existe uma interação inibitória entre MCP ventral e lateral. Os resultados sugeriram então que a estimulação da MCPD produziu fuga e respostas de defesa, e a estimulação da MCPV produziu congelamento. Entretanto estudos mais avançados devem ser feitos para elucidar melhor a comunicação entre essas estruturas e suas vias de ação para um entendimento melhor dos mecanismos que permeiam o funcionamento desta circuitaria neural, portanto, este trabalho só estuda os comportamentos gerados mediante a estimulação da MCPD.

1.6

Modelos animais para o estudo de Ansiedade

Diferentes modelos de animais têm sido empregados como poderosas ferramentas, com o objetivo de investigar e compreender os mecanismos envolvidos no sistema motivacional de defesa. Para compreender o emprego de modelos animais para o estudo dos transtornos de ansiedade é importante definir a ansiedade como um sistema funcional comportamental, ou seja, a ansiedade é uma estrutura complexa de controle, relacionada a uma função ou uma necessidade particular do animal (Timberlake e Lucas, 1989).

Apesar da ansiedade se constituir num fenômeno tipicamente humano, os aspectos funcionais da ansiedade encontram correlação nas reações de defesa dos animais. Os animais assim como os seres humanos, expressam suas emoções com certos comportamentos específicos que exibem (Sudre, et al., 1993; Schenberg *et al.*, 2000,2001; Vargas e Schenberg, 2000,2001) como *freezing* (congelamento), *activity burst* (corrida e salto), *galloping trotting* são verificadas e expressam diretamente níveis de ansiedade frente a uma situação de perigo específico.

Bolles (1970), através da sua teoria *Species-Specific Defense Reaction* (SSDR), demonstra que o rato, de forma inata, determina comportamentos de defesa, como a resposta de congelamento ou luta, por exemplo. Quando o mesmo é confrontado com uma ameaça ambiental natural (um predador) ou uma ameaça ambiental artificial (choque nas patas), os seus comportamentos acabam por se delimitar somente aos SSDRs. Nestas situações é quase impossível o rato manifestar comportamentos que não se adequam aos esquemas da SSDRs.

Contudo, o próprio animal teria uma flexibilidade de escolha comportamental dentro da SSDR a escolher. Parte-se do princípio de que o animal, através de uma abordagem adaptativa, irá selecionar, dentro de um seletivo repertório de ações, a melhor reação comportamental que confronte de forma adequada a ameaça em questão, e que tenha maior chance de sobrevivência. Este sistema de defesa tem regras específicas que governam as reações comportamentais; essas regras autorizam mudanças de comportamentos de forma

abrupta ou crescente, a partir do momento em que ocorram mudanças relevantes nas condições ambientais.

Panksepp (1982) propôs a circuitaria de defesa animal cujo mecanismo evolutivo mais provável seria a redução da dor, autopreservação e sobrevivência. Sendo assim, a ansiedade é um produto de um sistema motivacional responsável pela organização de respostas específicas com objetivo de lidar de forma adequada às ameaças do meio externo. A partir dessa perspectiva, vários estudos têm definido um nível elevado de ansiedade, como um componente essencial de um sistema neural que teve origem nos mamíferos, e desde então vem se mantendo ao longo da evolução das espécies. Esse sistema é responsável pela detecção de estímulos de perigo no meio ambiente, bem como pela reação de forma adequada a esses estímulos que ameaçam a integridade do organismo (Fanselow, 1986 e 1994). Nesse sentido a ansiedade tem grande poder motivacional e sua vantagem evolucionária é a de garantir a sobrevivência da espécie através da devida interação do animal com o meio ambiente.

Blanchard, Blanchard e Rogers (1990), por sua vez, fizeram um estudo etológico do comportamento do rato diante de situações com diferentes níveis de ameaça. De acordo com os estudos destes autores, sugeriu-se que as principais variáveis relevantes na magnitude da resposta comportamental de defesa seria a distância da presa com relação ao predador, alternativas de fuga-esquiva e a discriminação da fonte de perigo.

Conseqüentemente, diferentes modelos de animais tem sido estudados com o objetivo de poder entender os mecanismos, circuitos e demais elementos envolvidos nos transtornos de ansiedade. Através de alguns comportamentos específicos foi possível determinar circuitarias neurais de diferentes transtornos, em particular dos comportamentos de defesa com circuitos neurais específicos, que podem ser utilizados como modelos para diferentes transtornos de ansiedade e em particular o transtorno de pânico (Graeff, 2003).

1.6.1

Resposta de Congelamento

A resposta de congelamento ou a imobilidade tensa pode ser facilmente medida através da observação. Este comportamento é caracterizado por uma redução total de atividade geral motora (Landeira-Fernandez, 1996). Para os ratos, a medida de congelamento é um comportamento de defesa altamente específico e tem sido utilizada desde o século passado (Small, 1898) como indicador de ansiedade condicionada (Rescorla, 1998; Landeira-Fernandez, 1996).

Grifith (1920) concluiu que os ratos exibem uma resposta de congelamento com a presença de um gato ou qualquer estímulo que indique a presença deste, como, por exemplo, seu odor. Considerável evidência indica que a resposta de congelamento a estímulos contextuais previamente associados com choques elétricos é um modelo de ansiedade generalizada (Landeira-Fernandez J, Cruz e Brandão 2006); (Fanselow, MS, 1991); (Conti LH, et al., 1990); (Maki Y, Inoue T, Izumi T., et al, 2000). A resposta de congelamento do animal seria uma tentativa para dificultar sua localização pelo predador em situações onde a fuga não é possível, permitindo a correlação destes comportamentos com os transtornos de ansiedade; portanto, é importante mencionar que existem 4 tipos de congelamentos associados a diferentes modelos de comportamentos de defesa (Brandão et al, 2008).

O primeiro tipo de congelamento é produzido pela estimulação elétrica da MCPD. Brandão e colaboradores (2008) sugerem que a MCPV parece estar envolvida nos aspectos motores do comportamento de congelamento que provavelmente é controlado por projeções descendentes da amígdala para MCPV como dito anteriormente. Contudo, a MCPD parece controlar aspectos de controle sensorial e afetivo do congelamento incondicionado (Brandão et al, 2008). Por exemplo, um aumento gradual na estimulação elétrica tanto da MCPV quanto da MCPD produz inicialmente o comportamento de alerta e em seguida congelamento. O congelamento induzido pela estimulação elétrica da MCPV cessa imediatamente após o término da estimulação, enquanto que o congelamento produzido pela MCPD demora a cessar mesmo já com o término da estimulação (Vianna et al, 2001a; Vianna, 2001b). O congelamento induzido pela

estimulação elétrica da MCPD pode vir a induzir no animal mudanças cardiovasculares, hiperventilação, piloereção, exoftalmia (Monassi CR e Menescal de Oliveira L, 2004) e comportamento de fuga (corridas e pulos) em alta intensidade (Brandão, Coimbra e Borges, 1990) se observa reações fisiológicas como este congelamento se obtém antes do comportamento de fuga. Varias evidências apontam para o fato de que a resposta de congelamento induzida pela estimulação elétrica da MCPD é um excelente modelo animal de ataque de pânico. (Landeira-Fernandez, 2006). Drogas capazes de atenuar a ocorrência de ataques de pânico em seres humanos, tais como clomipramina e a fluoxetina, aumentam a intensidade de estimulação elétrica da MCPD para produzir as respostas de congelamento em ratos (Brandão ET AL, 2008).

O segundo tipo de congelamento é o Congelamento Pós estimulação da MCPD que se tem início após o término da estimulação elétrica da MCPD parece ser independente de qualquer processo de aprendizagem associativa, se diferenciando assim, da resposta induzida por estímulos contextuais aversivos (Vianna, Landeira-Fernandez e Brandão, 2001). De acordo com estudos anteriores, este tipo de congelamento está sob influencia do complexo amigdalóide, ao contrário daquela resposta de congelamento eliciada durante a estimulação elétrica da MCPD (Oliveira, et al., 2004). Microinjeções de um agonista gabaérgico na amígdala acabaram reduzindo a resposta do CPF de forma similar à resposta de congelamento induzida por estímulos contextuais aversivos (Ruiz-Martinez et al., 2006). O fato de o complexo amigdalóide ser uma estrutura neural relacionada com ansiedade antecipatória e exercer uma modulação sobre a resposta de congelamento observada após a estimulação da MCPD, mas não aquela induzida pela estimulação direta desta mesma estrutura, sugere que esta resposta de congelamento pode estar associada ao transtorno, mas não ao ataque de pânico (Landeira-Fernandez et al., 2006).

O terceiro tipo de congelamento é o congelamento pós-choque. Quando um rato recebe um choque elétrico, ele reage com uma atividade vigorosa chamada de *Activity Burst* (Fanselow, 1984b). Esta atividade persiste por um breve período de tempo e gradualmente vai diminuindo para uma inatividade chamada de congelamento (Myer, 1971). Este congelamento será chamado de congelamento pós-choque (CPC), segundo Fanselow (1980), o CPC é uma

resposta condicionada ao contexto e não uma resposta incondicionada estendida (Weiss, 1968). Por sua vez, o congelamento pós-choque parece ser um modelo de memória imediata contextual, já interpretado por alguns autores como modelo de memória de curto prazo (Wood and Anagnostaras, 2011). Este congelamento específico pode variar pela intensidade utilizada no choque elétrico, e pela sensibilidade a dor (Fanselow, 1984b).

O quarto é o congelamento por condicionamento. Num experimento típico que demonstra essa forma de aprendizagem, um animal é colocado numa caixa experimental por alguns minutos. Em seguida, apresenta-se um choque elétrico nas patas de curta duração e baixa intensidade. No dia seguinte o animal é recolocado na caixa experimental e os estímulos contextuais que ficaram associados ao choque são capazes de ativar a resposta de congelamento (Landeira-Fernandez, Cruz e Brandão, 2006). De acordo com Brandão e colaboradores (2008) esta resposta de congelamento gerada através do medo condicionado é claramente modulada por conexões entre amígdala e MCPV. A modulação bidirecional da resposta de congelamento ao contexto como efeitos de agentes farmacológicos que acrescentam ou diminuem os sintomas de ansiedade em seres humanos tem sido usada para validar este procedimento como um modelo de TAG. Drogas altamente eficazes no tratamento farmacológico do TAG, como os ansiolíticos benzodiazepínicos, atenuam ou mesmo eliminam a resposta de congelamento ao contexto em ratos em uma faixa de dose parecida àquela utilizada clinicamente em humanos (Landeira-Fernandez, 2006). Em adição, o paradigma de condicionamento de medo ao contexto está diretamente sob o controle de estímulos contextuais previamente associados ao choque. Por exemplo: quando um teste de mudança de contexto é feito, que seria a transferência do animal para outra caixa experimental após a apresentação do choque, observa-se que a resposta de congelamento está ausente (Fanselow, 1980).

Tabela 4. Diferentes tipos de Congelamento

TIPO DE CONGELAMENTO	MODELO ANIMAL
Estimulação da MCPD*	Ataque de Pânico
Pós-estimulação da MCPD*	Transtorno de Pânico
Pós-choque	Memória Emocional
Ao contexto*	Transtorno de Ansiedade Generalizada

Nota: * Adaptado de Brandão et al., 2008

1.6.2

Resposta de Fuga

A luta e a fuga são respostas incondicionadas que se fundamentam na observação de comportamentos específicos de defesa da espécie frente a estímulos inatos de perigo (Blanchard et al, 1986; Rodgers et al, 1997). Este comportamento pode ser induzido mediante a estimulação elétrica da matéria cinzenta periaquedutal dorsal e tem sido proposto como um modelo de ataque de pânico (Shenberg LC, et al., 2001). Os comportamento de luta e fuga estariam relacionados à raiva e ao pânico (Graeff, 1993; Graeff, 1994), pois o paulatino incremento na intensidade da corrente usada para estimular a DPAG produz alerta em seguida a resposta de congelamento e finalmente o comportamento de ataque de pânico caracterizado por respostas de pulos e corridas (Shenberg LC ET AL, 2001).

Resultados farmacológicos suportam o isomorfismo entre a resposta de fuga induzida pela estimulação da MCPD e ataques de pânico em humanos. Drogas panicolíticas como clomipramina e fluoxetina incrementam o limiar de corrente elétrica necessário para eliciar os comportamentos de pânico enquanto drogas panicogênicas como pentilenotetrazol diminuem este limiar (Jenk F, Moreau JL and Martin JR, 1995).

A estimulação elétrica em humanos na DPAG produz sintomas relacionados aos ataques de pânico como, por exemplo, palpitações no coração e sentimentos de morte iminente acompanhados de dores no peito (Nashold BS Jr, Wilson NP and Slaughter GS, 1974).