

1

Introdução

1.1

Transtornos de Ansiedade

Psicopatologias que têm associação com os transtornos de ansiedade se encontram entre os mais frequentes distúrbios na área da saúde mental. Estudos verificaram que 20% da população mundial irão apresentar pelo menos um episódio relacionado com transtornos de ansiedade durante a vida (Almeida-Filho et al., 1997; Arikian & Gorman, 2001). Levantamentos econômicos já indicaram que mais de 30% da verba destinada para a saúde mental nos Estados Unidos foi exclusivamente utilizada para o tratamento de pacientes diagnosticados com algum tipo de transtorno de ansiedade (DuPont et al., 1996). Desta maneira, estudos relacionados com estes transtornos são justificados não apenas pelo seu aspecto básico relacionado com a descoberta de seus mecanismos patofisiológicos, mas também por sua aplicabilidade clínica e melhora da saúde humana, principalmente nos dias de hoje.

De forma geral, os transtornos de ansiedade podem vir a apresentar três grandes classes de sintomas: alterações na atividade consciente, agitação ou inibição comportamental e desregulação de sua fisiologia interna corporal (homeostase). Dentre as alterações da consciência, a ansiedade pode, sem sombra de dúvida, provocar confusões ou distorções perceptivas e consequentemente modificar o significado de um acontecimento registrado por um indivíduo. Transtornos de ansiedade podem inclusive interferir de maneira direta em processos de atenção, gerar déficits na aprendizagem e memória. As sensações de apreensão, hipervigilância, insônia e perda de concentração se configuram, por sua vez, como outros sintomas associados à atividade mental consciente. Sinais de inquietação, como andar de um lado para o outro, movimentar mãos e pés, bem como outras partes do corpo de forma não intencional aparente, ilustram alguns dos sintomas comportamentais que estão ligados à ansiedade. Expressões faciais caracterizando apreensão (Ekman, 1993), redução ou inibição da atividade motora, podem estar ligadas a alguns estados de ansiedade. Por consequência de

toda esta sintomatologia cognitiva e comportamental, os estados de ansiedade ainda têm a capacidade de promover alterações na regulação do sistema simpático em determinados órgãos e glândulas, que acabam desencadeando sudorese, taquicardia, náuseas, tremores e sensações de vazio no estômago.

O estudo sistemático dos diferentes transtornos de ansiedade teve a sua origem em Sigmund Freud (1856-1939). Através de uma série de observações clínicas, Freud (1886/1976) fez uma descrição clara das várias disfunções relacionadas com a ansiedade: A crise aguda de angústia, a neurose de angústia e a expectativa ansiosa. De forma muito provável, estas disfunções descritas por Freud no final do século XIX seriam conhecidas hoje, respectivamente, como o ataque de pânico (AP), o transtorno de pânico (TP) e o transtorno de ansiedade generalizada (TAG).

Destaca-se, no entanto, que este sistema de classificação psicanalítico dos transtornos de ansiedade tornou-se, com o passar do tempo, altamente inferencial e especulativo, calcado quase que de forma exclusiva em pressupostos teóricos que ainda carecem de validação empírica.

Uma classificação mais objetiva dos transtornos de ansiedade pode ser encontrada tanto no Manual Estatístico de Doenças Mentais DSM-IV-TR (APA, 2002) quanto na Classificação Internacional das Doenças Mentais (CID-10, Organização Mundial de Saúde, 1993). Estes manuais definem os diferentes transtornos de ansiedade através de critérios claros, que possibilitam a formulação de um diagnóstico mais preciso e confiável. Os transtornos de ansiedade constituem um grupo heterogêneo de categorias nosológicas relacionadas. Esta ansiedade patológica pode manifestar-se de duas formas: Episódica ou tônica. De acordo com o DSM-IV- TR (APA, 2002), um exemplo de estado tônico é o transtorno de ansiedade generalizada (TAG) que envolve a presença constante de preocupação associada a diversos sintomas, como irritabilidade, sensação de cansaço e dificuldades de concentração. O indivíduo nesta condição ainda pode vir a ter uma variedade de sintomas somáticos, como diarreia crônica, dores musculares, dor de cabeça, palpitações, taquicardia e disfunções gastrointestinais. Por sua vez, um exemplo mais típico da manifestação episódica é o transtorno de pânico.

A diferença do ataque de pânico (AP) para o TAG é que a manifestação do episódio de AP caracteriza-se por uma série de sintomas que surgem de forma

súbita em menos de 10 minutos. O AP seriam episódios intensos de medo e terror acompanhado por aceleração dos batimentos cardíacos, dores no peito, tonteados 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 DSM-IV- TR (APA, 2002). O AP inclusive pode manifestar-se nas fobias (caracterizada por um medo irracional de um objeto específico, de uma atividade que leva a um comportamento de esquiva ou evitação). Entretanto, de maneira geral, a ansiedade nesta condição é relacionada com um estímulo específico, sob a forma de uma ansiedade situacional.

A característica essencial do transtorno de pânico é nada mais do que a presença de ataques de pânico recorrente e inesperado DSM-IV- TR (APA, 2002). Embora a presença de ataques de pânico seja a marca maior deste transtorno, uma condição crônica observada neste transtorno ansiogênico é um constante e persistente medo de experienciar novos ataques de pânico ou preocupações constantes acerca das consequências de se ter um AP. Indivíduos que sofrem deste transtorno podem vir a viver quase que num estado constante de apreensão, apenas à espera de um novo episódio de pânico. A apavorante perspectiva de se vivenciar um novo ataque pode ser tão extrema que o indivíduo pode vir a desenvolver agorafobia (medo de espaços abertos ou situações em que a fuga pode ser difícil ou a ajuda não chegar a tempo no caso de um AP ou sintomas relacionados).

A ansiedade patológica existe em várias condições, estando presente inclusive em algumas situações, como doenças, medicação ou drogas (psicoestimulantes), síndrome de abstinência (depressores do SNC ex. álcool). Salienta-se que os transtornos de ansiedade não são os únicos quadros psiquiátricos que apresentam níveis patológicos de ansiedade. De um modo geral, esse quadro ansiogênico se manifesta em quase todas as formas de transtornos mentais. Classifica-se hoje em dia como transtorno de ansiedade aquele transtorno no qual a ansiedade diretamente observada ou manifesta é a principal condição sintomatológica.

Certos estudos sugerem que a ansiedade antecipatória e o AP fazem parte de um mesmo continuum. De acordo com esta interpretação, um aumento no nível de ansiedade pode resultar num episódio de AP (Bouton, Mineka and

Barlow, 2001). Seguindo este viés, pacientes que sofrem de transtorno de pânico reportam inclusive que a maioria dos episódios de pânico ocorre quando os mesmos estão num plateau de ansiedade altíssimo (Basoglu, Marks e Sengun, 1992). Em adição, pacientes que tiveram ataques de pânico induzidos por infusão de lactato de sódio reportaram um alto nível de ansiedade imediatamente antes da ocorrência do episódio de pânico (Liebowitz et al., 1984 e 1985).

Sabe-se hoje que tanto AP quanto TAG constituem-se em categorias nosológicas independentes. Em um destes estudos, Klein e Fink (1962) demonstraram que a imipramina, um antidepressivo tricíclico que atua na inibição de recaptação tanto da serotonina quanto da noradrenalina, atenuava de forma significativa a manifestação dos ataques de pânico, mas era ineficaz no TAG. Posteriormente, verificou-se também que os inibidores antidepressivos mais antigos, que, no caso, eram capazes de inibir a monoaminoxidase também agiam de forma eficaz no tratamento do transtorno de pânico (Sheenan, 1980).

Estudos que se seguiram não apenas corroboraram essas observações, como também demonstraram que os principais ansiolíticos benzodiazepínicos eram altamente eficazes no tratamento farmacológico do TAG, contudo os mesmos eram ineficazes ou, de forma paradoxal, até mesmo precipitavam os ataques de pânico. Uma proposta em voga nos dias de hoje sugere que a ansiedade e pânico são qualitativamente patologias diferentes, que, por sua vez, apresentam uma relação multifacetada. De acordo com esta proposta, a ocorrência de ataques de pânico pode de fato gerar intensas reações de ansiedade, mas os sintomas de ansiedade podem, por sua vez, inibir a ocorrência dos ataques de pânico. Algumas evidências clínicas suportam esta proposta. Por exemplo, as técnicas de relaxamento implementadas durante o tratamento de sintomas ansiogênicos podem induzir a ataques de pânico (Adler, Craske e Barlow, 1987). Além disso, o AP parece ocorrer mais frequentemente durante o curso inicial do transtorno de pânico, quando os níveis de ansiedade estão relativamente baixos, comparado com estágios prolongados de transtorno de pânico quando os sintomas ansiogênicos já se manifestam em níveis extremamente altos (Klein & Klein, 1989). Em adição, outros resultados farmacológicos corroboram com a visão de que um alto índice de ansiedade pode vir a inibir a ocorrência de ataques de pânico. Pacientes diagnosticados com transtorno de pânico e tratados com agonistas serotoninérgicos apresentaram um decréscimo na ocorrência dos ataques

de pânico (Gorman et al., 1987; Cassano, Perugi e McNair, 1988), mas demonstraram um acréscimo nos sintomas ansiogênicos (Targum e Marshall, 1989). Atualmente, drogas antidepressivas relacionadas com a inibição seletiva da recaptação da serotonina (ISRS) têm sido empregadas no tratamento do transtorno do pânico (Graeff, 2012). Como dito anteriormente, o emprego dos ISRS no tratamento do pânico, de maneira paradoxal, aumenta os sintomas de ansiedade em pacientes. Este paradoxo tem sido esclarecido por meio da teoria de Deakin e Graeff (1991) em que a estimulação de receptores serotoninérgicos na amígdala aumenta a sensibilidade do indivíduo a estímulos de perigo, produzindo assim um efeito ansiogênico. Com isso, antagonistas serotoninérgicos tendem a reduzir a ansiedade. Entretanto, a estimulação de receptores serotoninérgicos na matéria cinzenta periaquedutal dorsal (MCPD) reduzia a ocorrência de AP. Sendo assim, podemos observar que os agonistas serotoninérgicos têm a capacidade de reduzir a ocorrência de AP, mas aumentam o nível de ansiedade no indivíduo através de sua atuação na amígdala. A conclusão a que podemos chegar é que a solução para este paradoxo serotoninérgico pode estar amparada no fato de que a ansiedade e o pânico não apenas constituem transtornos distintos, mas mantêm também relações opostas. Sem sombra de dúvidas, as manifestações clínicas dos diversos tipos de transtornos de ansiedade são extremamente complexas (Kemp & Felmingham, 2008). Entender então a circuitaria neural e os mecanismos de ação destes transtornos é essencial para a melhora substancial da qualidade de vida na população.

Verificamos que a expressão de reações de ansiedade diante de situações adversas é um fenômeno tipicamente humano. Apesar disto, é viável encontrar correlações entre certos transtornos de ansiedade e comportamento de defesa expressada por animais diante de alguns estímulos ou situações de perigo. Teorias que tentam relacionar reações de ansiedade em seres humanos com o comportamento de defesa em diferentes espécies animais tiveram origem em Darwin (1872/2000). Ao longo dos anos, uma gama crescente de estudos tem definido a ansiedade como um componente essencial de uma circuitaria neural. Este sistema tem como função a detecção de sinais de perigo no meio ambiente, mas também é responsável pela ativação de reações fisiológicas e comportamentais de defesa que preparam o organismo, e atuam de acordo com a situação de perigo.

Seguindo este viés, uma gama de modelos animais foi desenvolvida com o objetivo específico de simular determinadas situações de perigo, permitindo, desta forma, uma investigação que avaliasse experimentalmente os aspectos etiológicos e eventuais formas de tratamento associados a um dado transtorno de ansiedade. Por conta disto, a utilização destes modelos tem sido de suma importância e decisiva para um melhor esclarecimento das bases neurais e farmacológicas envolvidas nas reações de defesa.

1.2

Níveis de Comportamento de Defesa Animal

Um importante passo na pesquisa sobre comportamento defensivo se deu com o trabalho de Blanchard et al (1986) através de estudos sistemáticos das estratégias de defesa tomadas por ratos selvagens diante de diferentes tipos de ameaças predatórias. Os resultados obtidos levaram ao conceito de três níveis de perigo: potencial (incerto), distal e proximal, cada um deles evocando um diferente tipo de reação de defesa. Exemplificando, quando o perigo é incerto, o rato faz uma série de comportamentos de avaliação de risco e exploração cautelosa. Quando o predador é percebido à distância, uma imobilidade (comportamento de congelamento) irrompe com frequência proporcional à distância do predador (quanto mais próximo o predador está do rato, maior o comportamento de congelamento). Finalmente, quando o predador está muito perto ou de fato em contacto com o rato, é observado um comportamento de fuga não direcionado ou até mesmo o rato pode vir a atacar o predador de forma defensiva (Blanchard & Blanchard 1989). De fato, estudos comparativos demonstraram estratégias de defesas homólogas em outros animais, incluindo espécies não mamíferas (Blanchard Griebel & Blanchard, 2001).

Bolles e Fanselow (1980/1982), por sua vez, desenvolveram um modelo similar de comportamento de defesa utilizando o paradigma conhecido de condicionamento de medo ao contexto. Nesta situação, o rato é colocado em um contexto novo e, após alguns minutos, é apresentado um choque nas patas do animal, sem chance de fuga; o animal reage então com uma vigorosa atividade motora incluindo tentativas de fuga, pulos e vocalizações. Ao final do choque,

esta grande atividade locomotora dá lugar a um período de congelamento (Bolles e Collier, 1976). De acordo com este modelo, estas duas respostas de defesa são mediadas por dois sistemas motivacionais independentes: Um relacionado com o medo e outro relacionado com a dor (Figura 1.). O sistema motivacional de medo é ativado através de estímulos distais que podem gerar alguma ameaça ao animal. Um padrão de resposta inibitória diante de dada situação, o congelamento, é o principal comportamento de defesa ativado por este sistema. Por outro lado, o sistema motivacional de dor é ativado por estímulos proximais nociceptivos que servem para proteger a integridade física do animal, através de comportamento ativo de corrida e pulos. Em adição, este estímulo de dor atua como estímulo incondicionado produzindo imediatamente um condicionamento de medo contextual. Em suma, a resposta de congelamento que irrompe quando o choque é interrompido é relacionado com o sistema motivacional de medo que é ativada pelo contexto pareado com os choques. Nota-se então que o primeiro e segundo níveis de perigo caracterizado pelo casal Blanchard são análogos ao sistema motivacional de medo proposto por Fanselow e Bolles e o terceiro nível de perigo do casal Blanchard parece estar relacionado com o sistema motivacional de medo descrito por Bolles e Fanselow (Brandão et al., 2008). Estes dois sistemas (medo e dor) fazem parte do sistema motivacional de defesa (Fanselow 1986) que será desenvolvido mais à frente.

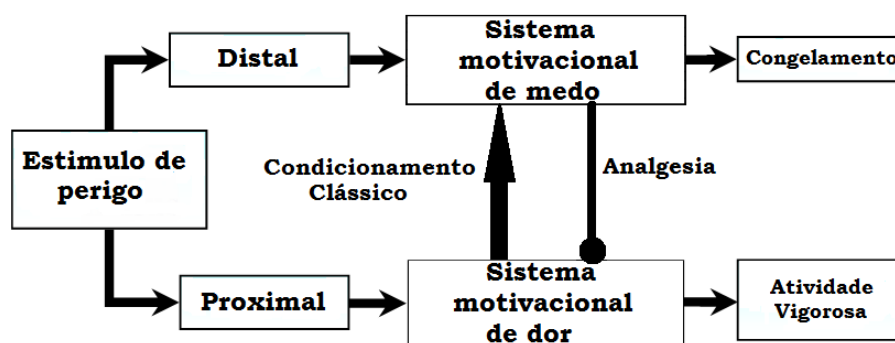


Figura 1. Esquema mostrando a interação entre os sistemas motivacionais de medo e dor descrito por Fanselow (1980/1982)

1.3

Substratos Neurais do Comportamento de Defesa animal

De acordo com Brandão et al (2008), o sistema septo-hipocampal junto com a amígdala poderiam ser estruturas principais tanto para comportamento de

avaliação de risco quanto para comportamento defensivo (congelamento) em resposta à ameaça potencial e estímulos condicionados (Figura 2.).

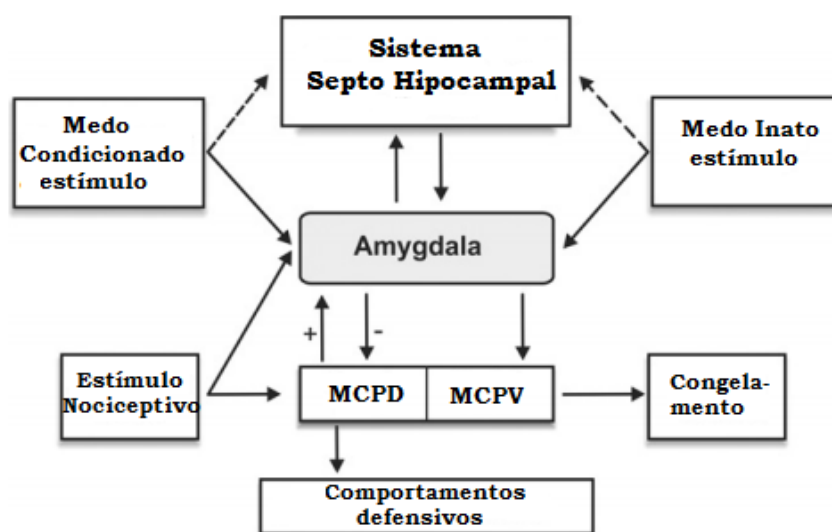


Figura 2. Ativação de substratos neurais distintos em função da natureza ameaçadora do estímulo.

Segundo o esquema acima, o sistema septo-hipocampal poderia ser responsável pelo componente cognitivo da ansiedade, ao passo que a amígdala seria uma estrutura integrativa dos componentes afetivos (Gray e McNaughton, 2000). Projeções da amígdala para a parte ventral da matéria cinzenta periaquedutal (MCPV) poderiam estar associadas com a ocorrência do congelamento defensivo. De fato, segundo Fanselow (1980), a amígdala teria a função de decodificar os estímulos do ambiente e sinalizar para a parte ventral da matéria cinzenta periaquedutal (MCPV) sobre o nível de ameaça apresentado para o organismo. Este sistema neural longitudinal e organizado hierarquicamente teria a função de selecionar, organizar e executar a reação defensiva comportamental e neurovegetativa mais apropriada.

Além da circuitaria neural associada a comportamento de defesa inibitório, existe também um sistema diferente responsável por um padrão de defesa completamente oposto. Este padrão de defesa envolve padrões vigorosos de comportamento ativo (reações de luta e fuga) diante de ameaças proximais, geralmente associadas com nocicepção. A matéria cinzenta periaquedutal dorsal (MCPD) parece ser a estrutura principal responsável por organizar estes comportamentos defensivos, pois a mesma recebe as principais projeções associadas com processamento de dor (Brandão et al., 2008).

De grande relevância é o fato de a amígdala e a MCPD poderem vir a trabalhar de maneira oposta. A ativação da MCPD através de estímulos nociceptivos pode acionar a amígdala a produzir medo condicionado. Por outro lado, a ativação da amígdala através de estímulos de perigo inato ou condicionado pode neutralizar comportamentos vigorosos de defesa associados à MCPD. De fato, já foi verificado que o condicionamento de medo ao contexto que envolve ativação da amígdala pode acionar uma reação de analgesia que pode inclusive inibir ou diminuir respostas nociceptivas vindas de dois modelos de dor: reflexo de retirada do rabo, um modelo largamente utilizado, e o teste de formalina, outro modelo mais complexo e com respostas mais elaboradas (Fanselow, 1984). Em adição, tem-se visto que o condicionamento de medo contextual pode inibir respostas vigorosas de pulos e corridas eliciadas por choques nas patas, e de maneira complementar verificou-se também que o condicionamento de medo ao contexto pode inibir a ocorrência de respostas de fuga eliciadas pela estimulação elétrica e/ou química da MCPD (Magierek et al., 2003; Galvão et al., 2010).

De acordo com o esquema proposto por Brandão et al (2008), podemos assumir então que as porções ventrais e dorsais da MCP atuam em diferentes papéis na reação de defesa. Enquanto que o eixo Amígdala-MCPV parece estar envolvido na ocorrência do comportamento de congelamento, a circuitaria neural do medo na MCPD estaria mais associada com formas mais vigorosas de comportamento de defesa. Delgado et al (1954) mostraram que animais em laboratório rapidamente aprendiam a operar um mecanismo que desligava a passagem de corrente elétrica na MCPD. De fato, Brandão et al (1982/1990), em trabalhos anteriores, confirmaram que a estimulação elétrica da MCPD evocava extremas reações aversivas que eram atenuadas pela injeção de morfina. Está claro, inclusive, que a estimulação elétrica da MCPD pode aumentar o ritmo cardíaco, pressão sanguínea, hiperventilação, a manifestação do comportamento de congelamento e a alternância entre pulos e corridas, em intensidades maiores. Levamos em conta que as estratégias de defesa citadas são expressas em situações naturais quando o predador está muito perto ou em direto contato com a presa (Blanchard, Griebel e Blanchard, 2001). Salienta-se também que, em termos de validação e abordagem farmacológica, as manifestações de medo incondicionado têm sido propostas como um modelo animal de ataque de pânico (Deakin e Graeff, 1991; Schenberg et al., 2001). Consequentemente, o mau funcionamento

da MCPD, estrutura retratada como o centro primordial responsável por reações de defesa, poderia estar relacionado com o AP. De fato, a MCPD é a melhor opção na organização do comportamento de fuga evocado por ameaças proximais.

A importância da MCPD na etiologia do AP foi verificada também pelo fato de a estimulação elétrica desta estrutura induzir sintomas de pânico em pacientes neurocirúrgicos (Tab1). Os sintomas manifestos foram de palpitação, hiperventilação, sensação subjetiva de morte iminente, extremo terror e desejo de fuga (Nashold, Wilson e Slaughter, 1969). Esta evidência citada e outras encontradas ao longo dos anos acabaram por colocar a MCPD no patamar de estrutura potencialmente envolvida no transtorno de pânico (Deakin e Graeff, 1991; Graeff et al, 1997; Del Ben e Graeff, 2009).

Tabela1. Similaridade entre sintomas observados durante um ataque de pânico com a estimulação da MCPD em seres humanos e ratos de laboratório. Baseado em Landeira-Fernandez e Cruz (2007).

Similaridades	Natureza do sintoma	
	Sistema nervoso central	Sistema nervoso periférico
Ataque de pânico.	Terror ou medo intenso, sentimento de morte iminente e medo de estar ficando louco.	Taquicardia, hipertensão arterial, asfixia, hiperventilação e sudorese.
Estimulação elétrica da MCPD em humanos.	Sentimento abrupto de ansiedade e medo de morrer.	Taquicardia, hipertensão arterial, hiperventilação, sudorese e piloereção.
Estimulação elétrica da MCPD em ratos.	Resposta de alerta e fuga. Aquisição de comportamento para terminar a estimulação.	Taquicardia, hipertensão arterial, hiperventilação e piloereção.

1.4

Respostas de Defesa: O Congelamento

O congelamento é definido como uma completa ausência de movimento corporal, excetuando aqueles responsáveis pela respiração (Bolles e Collier, 1976). Landeira-Fernandez, Cruz e Brandão (2006) afirmam que duas classes de estímulos podem vir a ativar a resposta de congelamento: Os estímulos naturalmente ameaçadores, que são devidamente reconhecidos de forma inata pelo animal e estímulos condicionados de perigo, que são adquiridos através do processo de aprendizagem. O animal vir a reconhecer o estímulo inato de perigo independe do processo prévio de aprendizagem. Este reconhecimento está presente em todos os indivíduos da mesma espécie. Embora ratos criados em laboratórios não tenham tido experiência prévia com seus predadores naturais, os

mesmos reagem não apenas de forma defensiva ao gato (Lester e Fanselow, 1985), mas também quando o ambiente dá sinais da presença de um possível predador. Podemos citar, como exemplo, o odor de gato (Lester e Fanselow, 1985). O cheiro deixado por um rato, submetido a uma situação estressante, também é captado por indivíduos da mesma espécie (Fanselow, 1985) e a estimulação tátil feita por humanos na cabeça e costas do rato fazem o mesmo congelar também (Fanselow e Sigmundi, 1986). Em qualquer uma destas situações, o comportamento de congelamento pode ser verificado assim que os ratos são expostos a estes estímulos logo pela primeira vez.

Importante ressaltar que, além dos estímulos de perigo, que são reconhecidos de maneira inata pelo rato, existem outros tipos de estímulos que têm a capacidade também de eliciar o comportamento de congelamento através da aprendizagem associativa. Temos como exemplo o som, a luz ou o contexto ambiental como formas de indução de congelamento através de uma aprendizagem associativa junto com um estímulo aversivo incondicionado (ex: choque nas patas). O condicionamento utilizando o choque nas patas é extremamente rápido, simples e atua de forma duradoura. Num exemplo de experimento típico demonstrando esta forma de aprendizagem, o experimentador coloca um rato numa caixa experimental por alguns minutos (período de habituação) e em seguida uma série de choques nas patas (de curta duração e pequena intensidade) é apresentada. No dia seguinte recoloca-se o animal na mesma caixa experimental e não apresenta nenhum choque. O que será observado é que os estímulos contextuais que ficaram associados aos choques nas patas foram capazes de ativar respostas defensivas de congelamento. Segundo Landeira-Fernandez (1996), a intensidade da corrente elétrica, utilizada no condicionamento contextual, parece estar diretamente relacionada com a magnitude da resposta de congelamento.

O comportamento de congelamento produzido através do paradigma de condicionamento contextual aversivo está sob o controle dos estímulos contextuais que foram previamente associados ao choque. Sendo assim, se fizermos um teste de mudança de contexto, que se caracteriza pela transferência do rato para outra caixa experimental após apresentação do choque, observa-se que a resposta de congelamento estará ausente (Fanselow, 1980). Como citado anteriormente, as respostas de congelamento condicionado é um tipo de

comportamento de defesa associado a substratos de medo gerenciados pela MCPV.

A modulação bidirecional da resposta de congelamento contextual através do efeito de fármacos que aumentam ou reduzem sintomas ansiogênicos em humanos tem sido utilizada para a validação deste procedimento como um modelo animal de TAG. Drogas que têm a eficácia já estabelecida no tratamento do TAG (ansiolíticos benzodiazepínicos) têm a capacidade de atenuar ou abolir a resposta de congelamento contextual em animais, dentro de uma dosagem semelhante à utilizada clinicamente em humanos. Entretanto, certos compostos ansiogênicos (beta-carbolinas), conseguem produzir sintomas ansiogênicos em humanos e aumentam o nível de resposta condicionada do congelamento contextual em ratos (Conti, Maciver, Ferkany e Abreu, 1990). Com estes resultados, podemos verificar um isomorfismo entre o comportamento de congelamento acionado por estímulos contextuais associados a choques elétricos e o TAG. Estudos anteriores, por sua vez, apresentaram o fato de que a resposta de congelamento condicionado está associada com a MCPV, pois a destruição desta área conseguia abolir a expressão do comportamento de congelamento condicionado (Fanselow et al., 1995). Projeções entre o complexo amigdalóide e a MCPV sugerem que a atividade neural que é responsável por ativar a MCPV para a produção de uma resposta de congelamento teria origem no complexo amigdalóide (Carrive, Lee e Su, 2000; Rizvi, Ennis, Behbehani e Shipley, 1991). Em adição, a inativação reversiva destas estruturas produzidas por microinjeções de muscimol e lidocaína reduzia a resposta de congelamento contextual (Carrive, Lee e Su, 2000; Landeira-Fernandez, 1996; Macedo, Martinez e Brandão, 2006).

De acordo com Brandão et al (2008), a MCPV parece estar envolvida no aspecto motor do comportamento de congelamento, que é provavelmente controlado por projeções descendentes da amígdala para esta região. A MCPD, por sua vez, parece estar mais envolvida com controle sensorial e aspectos mais afetivos do congelamento incondicionado. Um exemplo disto é a estimulação elétrica gradual de ambas MCPV e MCPD produzirem inicialmente o comportamento de alerta e congelamento. O congelamento induzido pela estimulação elétrica da MCPV diminui com o término da estimulação. Entretanto, estimulações elétricas da MCPD induzem a um longo período de congelamento que permanece em altos níveis, mesmo após a interrupção da

estimulação (Vianna, Graeff, Brandão e Landeira-Fernandez, 2001; Vianna, Landeira-Fernandez, Graeff e Brandão, 2001). Salienta-se a importância de estudos anteriores que sugerem que tanto o comportamento de alerta quanto o de congelamento eliciado pela MCPD, antes do comportamento de fuga ocorrer, são respostas comportamentais preparatórias para a fuga do animal e são mediadas pelos mesmos processos neuroquímicos (Brandão, DiScala, Bouchet, Schmitt, 1986; Brandão et al., 1999; Brandão et al., 2005; Schmitt et al., 1986).

Evidências sobre o envolvimento da MCPD na geração e elaboração do comportamento defensivo têm sido largamente reportadas através de dados comportamentais, imuno-histoquímicos e eletrofisiológicos (Brandão et al., 1999; Brandão et al., 2003; Graeff, 1990; Graeff, 2002). Vários estudos inclusive obtiveram resultados que indicavam a MCPD criticamente envolvida na regulação de reações de defesa a estímulos de perigo iminente (Blanchard e Blanchard 1989; Blanchard, Griebel e Blanchard, 2001). Como citado anteriormente, a corrida e pulos eliciados por uma ameaça proximal podem estar relacionados com o AP, estando a MCPD como estrutura crítica na mediação desta condição, pelo fato de tanto a estimulação elétrica quanto a química mimetizarem os efeitos de um estímulo proximal de perigo (Brandão, Aguiar e Graeff, 1982). Os substratos neurais do medo na MCPD parecem estar de fato relacionados com o transtorno de pânico. Evidências vêm-se acumulando ao longo dos anos com a noção de que a ansiedade e o transtorno de pânico poderiam ativar diferentes circuitarias neurais, que se dissociam inclusive farmacologicamente. Seguindo este conceito, o comportamento de congelamento pode ser conceitualizado como uma resposta diante de um nível intermediário de ameaça ou a uma ameaça proximal (junto com a sensação dolorosa). Por conta disto, duas respostas de congelamento podem ser eliciadas de acordo com o tipo de ameaça em questão (proximal ou distal). Estes tipos de congelamento, como falado anteriormente, podem se dissociar farmacologicamente. Enquanto o congelamento relacionado com uma ameaça distal é sensível a ansiolíticos, o congelamento relacionado com uma ameaça proximal é resistente a ansiolíticos. Entretanto, este último tipo de congelamento é sensível aos efeitos panicolíticos dos inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS), como, por exemplo, a fluoxetina, sugerindo que este efeito é resultante do recrutamento dos substratos neurais de aversão localizados na MCPD (Santos et al., 2005; Santos, Martinez e Brandão, 2006).

Como vimos anteriormente, a estimulação elétrica da MCPD, além de produzir o comportamento de congelamento, pode, em maiores intensidades, levar ao comportamento de fuga. Contudo, este comportamento de fuga extingue-se, assim que a estimulação elétrica da MCPD cessa, dando início a uma nova resposta de congelamento: o congelamento pós-fuga (CPF). Durante esta resposta de congelamento, tanto a MCPD como o núcleo dorsolateral do tálamo são concomitantemente ativados. Sugere-se então que este tipo de informação suba para estruturas cerebrais mais rostrais, ao invés de esta resposta de congelamento ser apenas o resultado de uma estrutura associada com comportamento motor (Borelli, Ferreira-Netto, Coimbra e Brandão, 2005; Ferreira-Netto, Borelli e Brandão, 2005). De importância é o fato de lembrarmos que o congelamento evocado pela estimulação elétrica da MCPD parece estar envolvido com a resposta preparatória de fuga. Sabemos, contudo, que a resposta inibitória do CPF parece se diferenciar bastante daquela obtida pela estimulação direta da MCPD, bem como daquela induzida por estímulos contextuais aversivos. A resposta comportamental do CPF 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). Mais relevante ainda, este comportamento de defesa está sob influência do complexo amigdalóide, ao contrário daquela resposta de congelamento eliciada diretamente pela estimulação elétrica da MCPD. Microinjeções de um agonista gabaérgico na amígdala acabaram por reduzir a resposta do CPF de forma similar à resposta de congelamento induzida por estímulos contextuais aversivos (Ruiz-Martinez et al., 2006), sem mudar os limiares de congelamento ou fuga eliciados pela estimulação elétrica da MCPD (Oliveira, Nobre, Brandão e Landeira-Fernandez, 2004; Santos, Martinez e Brandão, 2006; Brandão et al., 2008).

Levando-se em conta que o comportamento de congelamento que se manifesta após o término da estimulação elétrica da MCPD se diferencia da resposta de congelamento obtido diretamente pela estimulação elétrica da MCPD (modelo animal de ataque de pânico), assim como daquele congelamento obtido através de estímulos contextuais aversivos (modelo animal de TAG), torna-se possível levantar a hipótese de que este congelamento pode vir a representar outro transtorno de ansiedade (Landeira-Fernandez, de Mello Cruz e Brandão, 2007).

Algumas observações clínicas apontaram para diferenças acerca da reação intensa de ansiedade (ataque de pânico) e a preocupação e apreensão constante que os indivíduos que sofrem de pânico, de terem um novo episódio de AP. Esta preocupação constante se caracteriza como um elemento importante, uma ansiedade antecipatória, que se faz presente no transtorno de pânico, mas está ausente no AP.

O complexo amigdalóide, por ser uma estrutura neural que se relaciona com ansiedade antecipatória, exercendo uma modulação sobre o CPF eliciado, após a estimulação elétrica da MCPD, mas não sobre a resposta de congelamento eliciado pela estimulação direta da MCPD, sugere que a resposta do CPF pode vir a estar associada com o transtorno de pânico, mas não ao ataque (Landeira-Fernandez, de Mello Cruz e Brandão, 2007). Resultados farmacológicos tendem a corroborar esta hipótese. Estudos anteriores verificaram que agonistas serotoninérgicos que são utilizados no tratamento do transtorno de pânico, mas não no AP, de forma paradoxal aumentam os sintomas de ansiedade. De maneira análoga, a microinjeção de um agonista serotoninérgico no complexo amigdalóide foi capaz de diminuir a expressão do CPF após a estimulação da MCPD. Foi verificado, contudo, um aumento na manifestação do congelamento obtido através de estímulos contextuais aversivos, no caso, choque nas patas (Ruiz-Martinez, 2006).