

2

As bases neurais do Pânico

2.1.

O Comportamento de Fuga

Desde estudos de Hunsperger nas décadas de 50 e 60, sabe-se que a matéria cinzenta periaqueductal (MCP) possui um forte envolvimento com a deflagração de comportamentos panicolíticos tanto em animais quanto em humanos (Vianna e Brandão, 2003).

Pacientes conscientes, submetidos a estimulação elétrica da MCP em estudos exploratórios (Nashold, 1969; Amano et al, 1969), relatam sensações subjetivas de medo e perigo iminente, similares aos relatados por pacientes clínicos em relação a ataques espontâneos de pânico. De forma análoga, ratos e camundongos que sofrem estimulação da MCP em contextos experimentais apresentam comportamentos singulares (Graeff et al, 1986; Schenberg, 1983), como uma forte atividade motora de corrida e pulos, antecedidos e seguidos por momentos de imobilidade física.

Etologicamente, segundo uma hipótese proposta por Robert e Caroline Blanchard, existem muitas similaridades entre os comportamentos singulares de fuga sob estimulação da MCP e a fuga causada por um estímulo proximal nocivo ou ansioso ao animal, como a exposição a um predador (Blanchard et al, 1986). A partir dos resultados deste estudo, foi conceitualizado que os comportamentos de defesa animal se apresentam em três níveis distintos de intensidade de acordo com a natureza e apresentação do estímulo aversivo.

Em um primeiro nível em que o animal se encontra em um ambiente no qual um encontro prévio com um predador foi estabelecido, porém a ameaça real não está mais presente, o comportamento apresentado é o de exploração ponderada, provavelmente com fins de avaliação de risco. Em um segundo nível, em que a ameaça é real e presente, porém situada em uma distância segura da presa, o comportamento predominante é o do congelamento motor, com o objetivo de preservação e evitação de um possível ataque. Finalmente, no momento de uma aproximação física ou contato com o predador, a presa executa vigorosos comportamentos de fuga, como corridas, pulos e vocalizações.

A ideia central desta comparação é apontar uma possível equivalência direta entre o comportamento defensivo de animais e o ataque de pânico em humanos, onde o distúrbio possa ser interpretado como um contínuo evolutivo do comportamento animal, porém se manifestando de forma desadaptativa e disfuncional.

Em um experimento com humanos (Mobbs et al., 2007), o paradigma de diferentes organizações do medo foi empregado em uma tarefa simulada de fuga de um predador capaz de capturar e causar dor. A partir de resultados obtidos a partir de neuroimagem, o estudo aponta para uma semelhança nos papéis das estruturas envolvidas nos comportamentos de fuga em humanos e outros mamíferos.

2.2.

O Congelamento Motor

O congelamento motor é compreendido como a total ausência de movimento em animais, a não ser aqueles necessários para a respiração, quando confrontados com estímulos aversivos ou a presença tanto direta quanto indireta de predadores, sem a possibilidade de fuga (Fanselow, 1984).

Manipulações farmacológicas, assim como estudos neuroanatômicos (Lang et al, 2000), apontam a similaridade entre o comportamento de congelamento e o fenômeno da ansiedade em humanos: a administração de drogas ansiolíticas em ratos reduz drasticamente o congelamento apresentado frente a um estímulo nocivo inato ou condicionado, similar ao efeito clínico que a droga possui em reduzir sintomas negativos de pacientes que sofrem de transtornos da ansiedade.

Apoiando-se na maior capacidade observacional do uso de animais em situações experimentais, diferentes padrões comportamentais associados à estimulação elétrica da MCPd foram identificados. Segundo uma revisão realizada por Brandão et al. (2008), o congelamento provocado pelo medo condicionado possui como substrato a porção ventral da matéria cinzenta (MCPv), uma vez que injeções de midazolam nesta região provocam a cessão do congelamento por estimulação da área, porém não afetam as respostas ao medo inato no teste do labirinto em cruz elevado, ao ponto em que animais com lesões da MCPv diminuem significativamente suas respostas de medo condicionado ao contexto.

Ainda segundo os autores, projeções da amígdala para a MCPv parecem compor o circuito do congelamento motor ao medo contextual.

A porção dorsal da MCP (MCPd) parece estar muito mais relacionada ao componente afetivo do comportamento de medo, ao contrário da simples expressão motora dele assumida pela MCPv, que parece subservir a ativação do complexo amigdalóide. A estimulação elétrica gradual da MCPd em ratos provoca uma série de comportamentos, se iniciando com um aumento da vigília do animal, seguido por um estado de alerta, congelamento, e finalmente uma explosão motora caracterizada por corrida e pulos vigorosos. Após a cessão da corrente o animal interrompe o comportamento de fuga, e inicia um processo de congelamento motor duradouro. Este padrão se distingue da estimulação elétrica da MCPv, que apesar de similar em todas as etapas, se diferencia em seu último momento, onde o animal retorna ao comportamento exploratório normal assumido antes do início da administração da corrente.

Essas evidências eletrofisiológicas de que a MCPd possa ser um substrato essencial no entendimento do pânico e transtorno do pânico em humanos encontram suporte em observações etológicas, onde o acervo comportamental de defesa que um animal apresenta face ao predador parece ser similar aos comportamentos apresentados durante a estimulação elétrica da MCPd, ou seja, a deflagração de movimentos rápidos de fuga e congelamento pré e pós ataque físico

2.3.

O Medo Condicionado

Oposto ao congelamento pós-fuga causado pela estimulação da MCPd, o congelamento causado por um estímulo aversivo é facilmente aprendido e expressado por um animal dias após a aquisição.

Este processo de aprendizado é conhecido desde os trabalhos seminais de Pavlov (1941), e tem sido replicado em uma pluralidade de organismos desde moluscos terrestres e gastrópodes marinhos, até primatas superiores como humanos (Whelan e McCrohan, 1996; Dickinson e Mackintosh, 1978).

Respostas de medo condicionado podem ser obtidas ao se parear um estímulo neutro (NS), como um sinal sonoro, a um estímulo incondicionado, como um choque elétrico nas patas do animal ou a exibição de predador.

As respostas subsequentes ao estímulo uma vez neutro, e agora chamado de estímulo condicionado (CS), é duradoura e resistente ao tempo. Um processo de aprendizagem secundário, onde o CS é repetidamente exibido ao animal à medida em que a resposta condicionada é diminuída gradualmente aos níveis pré-aquisição, é conhecido como extinção.

O processo de extinção é dependente de diversas regiões corticais e subcorticais, algumas envolvidas também na aquisição e expressão do medo. O núcleo amigdalóide, por exemplo, é necessário para a extinção do medo (Milad et al. 2006; Myers e Davis 2007; Laurent et al, 2008) ao mesmo tempo em que é necessário para a aquisição e expressão dele.

A extinção do medo envolve não só a capacidade do organismo diminuir regularmente a sua resposta de medo ao CS em curto prazo, mas também a habilidade de lembrar este processo em futuros encontros com o CS e estabelecer uma resposta cumulativamente baixa a cada futura, dando ao processo de extinção uma caracterização de aprendizagem de longo prazo.

Sabe-se que neurônios do córtex pré-frontal medial (CPFm) são ativados durante a exibição do CS após aquisição do medo e durante a extinção (Milad e Quirk, 2002). O papel definido das diferentes regiões do CPFm que contribuem para a aquisição, expressão e extinção do medo, entretanto, nunca foi claramente esclarecido, com trabalhos alcançando resultados contraditórios na literatura (para um resumo, ver Sierra-Mercado et al, 2010).

Por meios comparativos baseando-se em evidências anatômicas, farmacológicas e neuropsicológicas (através de estudos de lesão), uma vasta literatura comparativa estabelece que modelos animais de medo condicionado são uma importante ferramenta usada para compreender os transtornos de ansiedade em humanos (para uma revisão, ver Brandão et al, 2007).

“Transtorno de ansiedade” é um termo amplo utilizado para abranger os diferentes quadros que possuem sintomas de ansiedade como ponto central classificatório. Entre eles, podemos citar fobias sociais, transtorno do estresse pós traumático ou o transtorno obsessivo-compulsivo. Como referencia, uma lista dos sintomas do transtorno de ansiedade generalizada é apresentada na tabela 3.

Crêterios Diagnósticos e Sintomas para a Ansiedade Generalizada, DSM-IV

1. Excessiva ansiedade ou preocupa o, ocorrendo na maioria dos dias, por um período de 6 meses, com diversos acontecimentos como performance na escola ou no trabalho

2. A pessoa tem dificuldade em controlar a ansiedade

3. A ansiedade ou preocupa o está associada a três ou mais dos seguintes sintomas (por um período de 6 meses):

- a) agita o ou sensa o de tensão**
- b) fadiga excessiva**
- c) dificuldade de concentra o**
- d) irritabilidade**
- e) tensão muscular**
- f) distúrbios do sono**

4. Sintomas causam prejuízos significantes na vida da pessoa

5. Os sintomas não são causados pelo uso de substâncias, drogas ou não ocorre concomitantemente a transtornos do humor ou disordens psicóticas

Tabela 3: Sintomas diagnósticos para o transtorno da ansiedade generalizada. Adaptado do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 4  Edi o

2.4.

O Envolvimento do Córtex Pré-Frontal Medial

O CPFm possui um papel muito bem estabelecido de processamento emocional, em especial dos aspectos temporais e cognitivos do medo (Morgan, ET. AL, 1993).

De fato, o CPFm possui conexões aferentes e eferentes tanto com a MCPv quanto com a MCPd, e o consentimento parece ser de que as porções dorsais deste córtex (CPFmd) – englobando o córtex anterior cingulado e a porção dorsal do córtex pré límbico – estão mais envolvidas nos aspectos cognitivos do congelamento motor em animais e ansiedade em humanos, ao passo em que o córtex pré-frontal medial ventral (CPFmv) – constituído pelo córtex pré límbico ventral e o córtex infralímbico – parece estar mais envolvido no aspecto afetivo destes circuitos emocionais (Bush, 2000; Etkin et al, 2006).

A organização anatômica parece ser similar em roedores. No rato, a MCP projeta amplamente para regiões corticais frontais; entretanto, ela parece possuir um número maior de enervações no CPFm do que em outras regiões (Floyd et al, 2000).

Ainda assim, o papel do CPFm nos circuitos de medo condicionado sempre foi controverso, onde estudos apontavam tanto uma diminuição quanto um aumento do congelamento motor provocado por estímulos condicionados (Divac et al, 1984; Fryszak e Neafsey, 1991; Holson, 1986; Kolb, 1974; para uma revisão no tema, ver Morgan et al, 1993). Porém, Sierra-Mercado e colaboradores (2011) apresentaram uma possível solução para este impasse, ao demonstrar que inativações restritas a subregiões do CPFm, preservando ao máximo divisões anatômicas vizinhas, eram capazes de separar mais claramente o papel específico de cada estrutura.

Segundo os achados deste estudo, injeções de muscimol (um agonista de receptores GABA_A) no córtex infralímbico, era capaz de aumentar a resposta de congelamento condicionado de ratos após a exposição a um estímulo sonoro previamente pareado a um choque. Paradoxalmente, a mesma inativação do córtex pré-límbico provocava uma diminuição expressiva do medo condicionado, comparado a níveis de intervenções no núcleo basolateral da amígdala.

Tais noções a respeito das funções do CPFm também são corroboradas pela natureza de suas conexões com estruturas profundamente límbicas. Estudos

de enervação axonal indicam que o IL e PrL são mais fortemente conectados à MCP do que outras regiões corticais. Enquanto a MCPv projeta tanto para estruturas mediais e orbitais, a MCPd projeta mais exclusivamente às regiões do CPFm, mais especificamente o IL e PrL. Um resumo das projeções da eferentes da MCP em direção ao córtex estão resumidas na tabela 4.

A organização neuroanatômica dessas regiões parece ser análoga em humanos. Em uma meta-análise de diversos estudos de neuroimagem funcional, Kober et al. (2008) distinguem funcionalmente as porções ventrais e dorsais do CPFm, afirmando entretanto que enquanto aspectos mais cognitivos parecem ser mediados quase que exclusivamente pelo CPFmd, funções afetivas parecem se apresentar num padrão muito mais difuso e dividido entre as duas estruturas. Estes dados, entretanto, devem ser examinados com precaução em contextos comparativos, dado as irregularidades experimentais em se obter um sinal consistente de certas estruturas; conforme apontado por Etkin (2009), o fato dessas regiões possuírem uma menor ativação em análises de ressonância com pacientes pode ser explicado por complicações técnicas como ruído ou perda de sinal gerados por artefatos de suscetibilidade magnética ou por uma seletividade de estímulos, onde o CPFmv só seja ativado na necessidade da modulação de aspectos específicos da emoção. Apesar das incompatibilidades técnicas e a necessidade de uma investigação mais profunda e concisa sobre as bases comparativas entre espécies, parece existir uma correlação bem clara entre as estruturas em humanos e outras espécies não-primatas.

Desta forma, o envolvimento do CPFm na sustentação do medo deflagrado por estímulos condicionados e incondicionados parece estar sendo mediado por um processo mnemônico de curto prazo, fato ainda mais ressaltado pelo conhecido papel desta região nas funções de memória de curto prazo.

Vianna e Brandão (2003) hipotetizaram que regiões corticais frontais como o CPFm e o córtex cingulado anterior estariam envolvidas no congelamento motor deflagrado após a estimulação elétrica da MCPd a partir destas funções de memória de curto prazo.

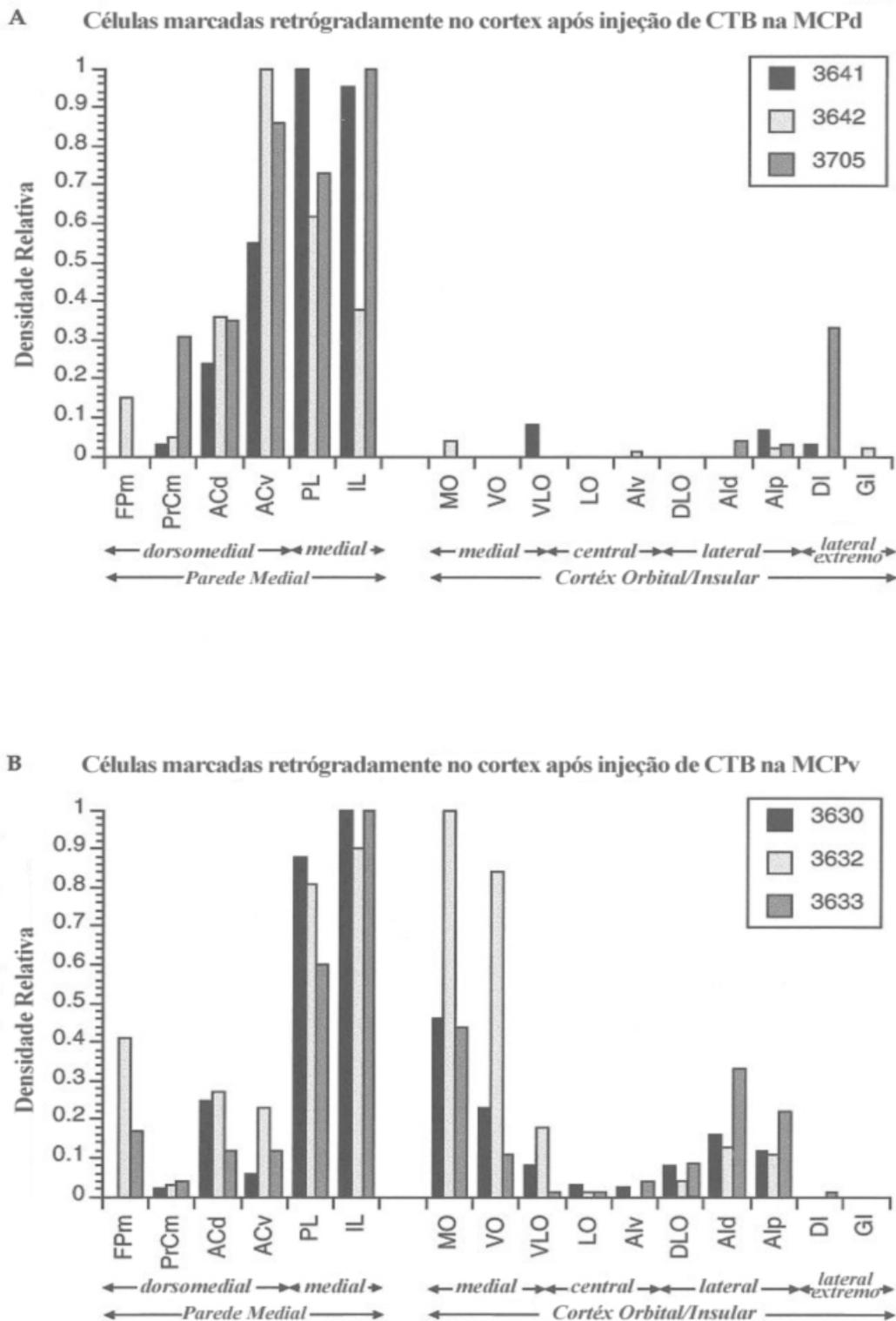


Figura 1: volume de células marcadas retrógradamente através de injeção de CTB na MCP em 6 diferentes estudos de casos. Apesar da MCPv se conectar a uma variedade maior de estruturas em diferentes regiões corticais, ela possui consideráveis conexões eferentes com o córtex infralímbico. Já a MCPd concentra suas projeções exclusivamente na região medial do córtex pré-frontal, em especial o IL e PrL. Também é possível perceber projeções para o córtex anterior cingulado ventral (ACv). Adaptado de Floyd et al, 2000.