

1.

Introdução

1.1.

Sistema Motivacional de Defesa

Medo e ansiedade formam a primeira linha de defesa sendo ambos partes de um mecanismo de sobrevivência, fruto de todo um processo evolutivo, como se verificará a seguir, no andamento deste trabalho. O sistema tem as suas origens no mecanismo primordial de luta ou fuga localizado nas regiões mais primitivas do cérebro de animais (Kim e Gorman, 2005). Segundo Charles Darwin (1809-1882), dado o caráter evolutivo do comportamento emocional, a compreensão deste fenômeno no homem depende, em grande parte, do estudo do comportamento de outros animais.

Todas essas emoções são mediadas por reações comandadas pelo sistema nervoso autônomo, como sudorese emocional, palpitações, náuseas e sensação de vazio no estômago. Estas alterações fisiológicas preparam o sujeito para enfrentar a fonte de perigo de forma mais eficaz. Como veremos mais adiante, o estudo sobre as estruturas cerebrais responsáveis por tais respostas autonômicas são aspectos extremamente importantes para a compreensão dos transtornos de ansiedade.

Em seres humanos, a complexidade do fenômeno e a ambigüidade das descrições teóricas sobre a ansiedade justificam a carência de avaliações mais precisas sobre a circuitaria neural envolvida nestes processos. Numerosos esforços têm sido feitos na tentativa de definir operacionalmente e avaliar este constructo. A ansiedade é um estado emocional que faz parte do espectro normal das experiências humanas, sendo, em determinados níveis, propulsora do desempenho.

A lei de Yerkes-Dodson (Dractu e Lader, 1993) sugere que toda tarefa possui um ponto ótimo de ansiedade para que ela possa ser executada da melhor forma possível. Todavia, níveis exageradamente elevados de ansiedade

prejudicam a execução da tarefa, caracterizando-se assim o seu aspecto patológico.

A ansiedade passa então a ser patológica, quando seus níveis estão desproporcionais à situação que a desencadeia, ou quando não existe um objeto específico ao qual se direcione. Dentre os distúrbios emocionais conhecidos, os transtornos de ansiedade vêm afetando, em diferentes níveis, um grande número de indivíduos, fazendo da compreensão deste quadro um dos maiores desafios nos dias atuais.

Como característica mais marcante da ansiedade enquanto transtorno, apresenta-se a distorção da percepção, que ocasiona alterações do significado dos acontecimentos na vida do sujeito. Pode-se constatar, também, como sintoma de ansiedade o déficit de atenção, que acarreta prejuízos em relação à memória e ao aprendizado. Dentre a constelação de sintomas que compõe os transtornos de ansiedade, destaca-se o fato de que a ansiedade pode provocar confusões ou distorções da percepção, alterando o significado de acontecimentos registrados por uma pessoa. Os transtornos de ansiedade podem também interferir em processos de atenção, causando assim prejuízos de aprendizado e memória. Os sintomas característicos do transtorno de ansiedade podem ocorrer em três níveis: conscientes, comportamentais e fisiológicos. Dentre os sintomas conscientes, destacam-se o sentimento de ansiedade propriamente dito, sensações de apreensão, atenção constante, insônia e perda de concentração. A inquietação, caracterizada pela movimentação das mãos, pés ou qualquer outra parte do corpo, bem como andar de um lado para o outro, são características comportamentais da ansiedade. A emoção altera o foco da atenção para estímulos mais importantes do meio ambiente e evoca informações armazenadas na memória emocional. Dentre os sintomas comportamentais, estão também os tremores musculares e a reação de forma assustada (resposta de sobressalto). As emoções também produzem comportamentos expressivos, veiculando informações às outras pessoas e interpretações ocasionais sobre os mesmos. Finalmente, os sintomas fisiológicos podem-se apresentar através de intensa sudorese, palpitações e ou náuseas.

A ansiedade gerada prepara o sujeito, criando um meio ótimo para uma resposta efetiva e condizente com a demanda ambiental. Essa preparação envolve a organização da expressão facial, tonalidade da voz, tônus muscular, bem como um conjunto de outras respostas mediadas pelo nosso corpo. Outro distúrbio

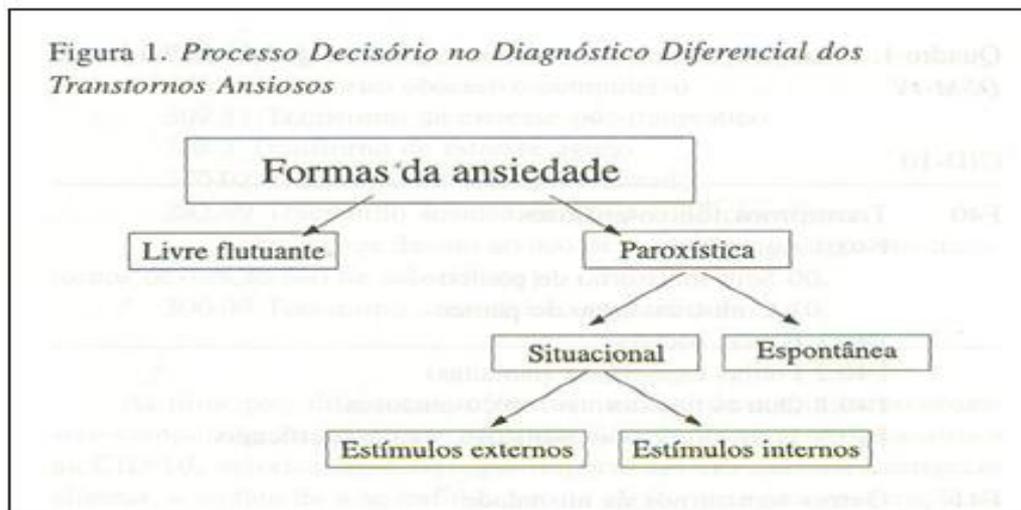
emocional de grande importância hoje é o transtorno do pânico. Ele se caracteriza por ataques recorrentes, que podem ocorrer espontaneamente ou associados a uma situação particular. Os ataques de pânico são definidos como episódios intensos de medo ou terror acompanhado por aceleração dos batimentos cardíacos, dores no peito, tonturas 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). Este transtorno tem mostrado uma relação ambígua com a ansiedade.

1.2.

Formas Clínicas de Manifestação da Ansiedade Patológica

A ansiedade pode manifesta-se de duas formas: Episódica ou Tônica. Exemplos de estados tônicos é a chamada ansiedade generalizada e um exemplo mais típico dos episódicos é o transtorno de pânico. A ansiedade por sua vez pode estar associada a determinados eventos, situações ou objetos (chamada de situacional) ou podendo ocorrer de forma aparentemente imotivada (chamada espontânea).

A ansiedade patológica existe em várias condições, estando presente em momentos variados como doenças médicas, medicação ou drogas (psicoestimulantes), síndrome de abstinência (depressores do SNC como o álcool) e nos transtornos de ansiedade. Salienta-se que os transtornos de ansiedade não são os únicos quadros psiquiátricos que têm níveis patológicos de ansiedade. De um modo geral, esse quadro ansiogênico se manifesta em quase todas as formas de transtornos mentais. Hoje em dia, é classificado como transtorno de ansiedade aquele transtorno no qual a ansiedade diretamente observada ou manifesta é a principal manifestação sintomatológica. A figura 1 exemplifica o processo de decisão no diagnóstico diferencial dos transtornos de ansiedade.



Com relação aos quadros nos quais os sintomas ansiogênicos manifestam-se de modo paroxístico, se denomina ataque de pânico quando uma série de sintomas característicos (já citados anteriormente) surgem de forma súbita em menos de 10 minutos. O transtorno de pânico, por sua vez, nada mais é, do que uma forma de transtorno ansiogênico no qual aleatoriamente se repetem crises de pânico.

Ataques de pânico ou outras formas mais brandas de ansiedade paroxística podem se manifestar nas fobias (caracterizada por medo irracional de um objeto específico, de uma atividade ou situação que leva a um comportamento de esquiva ou evitação); contudo, de modo em geral, a ansiedade nesta condição é relacionada a um estímulo específico, sob a forma de ansiedade situacional.

No transtorno obsessivo compulsivo (TOC), a ansiedade surge de acordo com a exposição a estímulos internos específicos, denominados obsessões. Os pensamentos obsessivos são idéias e imagens que invadem a consciência do indivíduo de maneira repetida e estereotipada, causando um teor de sofrimento e mal estar. Em contrapartida, as compulsões são comportamentos voluntários, estereotipados, repetidos com a função de neutralização da ansiedade associada às obsessões. Em adição, a ansiedade manifestada de forma tônica, ou constante caracteriza-se como transtorno de ansiedade generalizada (TAG).

O quadro 1 lista as principais categorias diagnósticas das classificações atuais (DSMIV e CID-10), nas quais a ansiedade é a principal manifestação psicopatológica. Percebe-se que as diferenças principais referem-se ao fato do TOC estar num item separado dos demais transtornos de ansiedade no CID-10, e o fato de a agorafobia ter um caráter primário em relação ao transtorno de pânico.

Quadro 1. *Classificação dos Transtornos Ansiosos segundo a CID-10 e o DSM-IV*

CID-10

- F40 Transtornos fóbico-ansiosos
 F40.0 Agorafobia
 .00 Sem transtorno de pânico
 .01 Com transtorno de pânico
 F40.1 Fobias sociais
 F40.2 Fobias específicas (isoladas)
 F40.8 Outros transtornos fóbico-ansiosos
 F40.9 Transtorno fóbico-ansioso, não especificado
- F41 Outros transtornos de ansiedade
 F41.0 Transtorno de pânico (ansiedade paroxística episódica)
 F41.1 Transtorno de ansiedade generalizada
 F41.2 Transtorno misto de ansiedade e depressão
 F41.3 Outros transtornos mistos de ansiedade
 F41.8 Outros transtornos de ansiedade especificados
 F41.9 Transtorno de ansiedade, não especificado
- F42 Transtorno obsessivo-compulsivo
 F42.0 Predominantemente pensamentos obsessivos e rumações
 F42.1 Predominantemente atos compulsivos (rituais obsessivos)
 F42.2 Pensamentos e atos obsessivos mistos
 F42.8 Outros transtornos obsessivo-compulsivos
 F42.9 Transtorno obsessivo-compulsivo, não especificado
- F43 Reação a estresse grave
 F43.0 Reação aguda a estresse
 F43.1 Transtorno de estresse pós-traumático
 F43.2 Transtornos de ajustamento
 F43.22 Reação mista depressiva e ansiosa

DSM-IV

- 300.01 Transtorno de pânico sem agorafobia
 300.21 Transtorno de pânico com agorafobia
 300.22 Agorafobia sem histórico de transtorno de pânico
 300.29 Fobia específica

300.23 Fobia social
300.3 Transtorno obsessivo-compulsivo
309.81 Transtorno de estresse pós-traumático
308.3 Transtorno de estresse agudo
300.02 Transtorno ansioso generalizado
293.89 Transtorno ansioso devido a condição clínica
___ Ansiedade devido ao uso de substância [código dos transtornos devido ao uso de substâncias]
300.00 Transtorno ansioso não especificado

1.3.

Ansiedade e Modelos Animais

Apesar de a ansiedade constituir-se em um fenômeno tipicamente humano, é possível encontrar correlações entre essa emoção e respostas de defesa que os animais exibem frente a estímulos ou situações de perigo. Os animais, assim como os seres humanos, expressam o significado de suas emoções frente a situações de perigo através do comportamento que exibem (Sudre, Barros, Sudre e Schenberg, 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. Com os progressos recentes da neurociência, tem-se mostrado que a ansiedade e o medo têm suas raízes em sistemas neurais específicos e podem ser quantificados através de reações de defesa que animais apresentam frente a estímulos de perigo inato ou aprendido. Esses modelos animais podem ser utilizados para buscar compreender a relação entre os diferentes transtornos de ansiedade.

Conseqüentemente, diferentes modelos de animais têm sido empregados como poderosas ferramentas, com o objetivo de investigar e compreender os mecanismos envolvidos nos transtornos de ansiedade e transtorno do pânico. Através de comportamentos específicos de defesa animal, tem sido possível determinar circuitos neurais envolvidos nos diversos transtornos de ansiedade. Em particular, dois comportamentos de defesa com circuitos neurais específicos, podem ser utilizados como modelos para diferentes transtornos de ansiedade e em particular o transtorno de pânico (Graeff, 2003).

O primeiro, no qual o animal apresenta uma pronunciada postura de imobilidade, denominada congelamento, envolve a ativação da amígdala e da matéria cinzenta periaquedutal ventral (MCPV). O mau funcionamento deste sistema defensivo parece estar relacionado ao Transtorno de Ansiedade Generalizada. A MCPV está envolvida na resposta de congelamento que gradualmente aparece quando o animal é exposto a um estímulo aversivo condicionado (Landeira, Fanselow e Deoca, 1992). De acordo também com estes autores, a matéria cinzenta periaquedutal dorsal (MCPD) está claramente associada com a resposta de defesa ativa estereotipada, e sua hiperativação parece esta relacionada com o transtorno do pânico.

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. Em humanos, a estimulação elétrica da MCPD também produz sintomas do pânico. Por outro lado, a resposta de congelamento ao contexto previamente associada com choques elétricos nas patas tem sido amplamente utilizada como um modelo animal de ansiedade (Conti, Maciver, Ferkany, e Abreu, 1990).

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 do medo 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 a ansiedade, inclusive a ansiedade patológica, como 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).

Fanselow e Lester (1988) propuseram, depois de observações laboratoriais, que o nível de medo teria uma importância maior na determinação de dado comportamento do que o próprio ambiente envolvido. Os mesmos sugeriram a existência de uma série de respostas comportamentais dadas pela presa diante de um perigo. Blanchard, Blanchard e Hori (1989) e 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.

Adam (1979), Graeff (1981, 1991 e 1994), Fanselow (1991), Behbehani (1995) e Bittencourt, Carobrez, Zamprogno, Tufik e Schenberg (2004) 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. Graeff (1994) inclusive fez a relação do comportamento de luta-fuga com as emoções humanas de pânico e raiva pelo fato de estimulações elétricas desta estrutura em humanos provocarem comportamento de agressividade, relatos de total desconforto, hipertensão, medo, alterações endócrinas típicas de estresse (Sano *et al.*, 1970) e taquicardia. Como mencionado antes, e segundo Behbehani (1995), a estimulação da MCP produz reações de

defesa em humanos, tendo-se observado que a estimulação da matéria cinzenta periaquedutal dorsal e dorsolateral produz comportamento aversivo em animais, enquanto em humanos produziu especificamente medo e ansiedade. 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 Kiernan e Cranney, 1992; Ledoux, Iwata, Chichetti e Reis, 1988), provando-se crucial também para a analgesia opiácea (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 MCP dorsal produziu fuga e respostas de defesa, e a estimulação da MCP ventral produziu congelamento.

1.4.

Modelo de Deakin e Graeff

Deakin e Graeff (1991) propuseram um modelo que formula a teoria do papel dual da 5-HT, postulando a existência de dois sistemas serotoninérgicos independentes que modulariam respostas comportamentais a estímulos aversivos agudos condicionados e incondicionados. Neste modelo, a amígdala, encarregada da avaliação do grau de perigo representado por estímulos e situações externas, seria responsável pela investigação cautelosa (Fanselow, 1991). O resultado desta interpretação seria, então, transmitido a MCPD, que, por sua vez, se encarregaria de programar e selecionar diferentes padrões comportamentais de defesa. A

inervação serotoninérgica chegaria até a amígdala e MCPD através de duas vias distintas provenientes do núcleo dorsal da rafe (NDR), respectivamente o trato prosencefálico medial e o trato periventricular.

Na MCPD, a 5-HT parece desempenhar uma função inibitória, impedindo a manifestação de padrões fixos de defesa ativa a estímulos aversivos inatos (luta e fuga), em situações onde o perigo é apenas potencial ou distal. Neste caso, a movimentação brusca do animal é indesejável, fazendo com que este fosse mais facilmente percebido pelo predador. Paralelamente, a 5-HT promove estratégias de defesa elaboradas, tais como a investigação cautelosa e o congelamento, mais adequadas a tais situações. Apenas quando o perigo se torna iminente, a estimulação da MCPD sobrepuja a inibição serotoninérgica, liberando comportamentos de fuga, já mais apropriados.

Para Deakin e Graeff (1991), estando o trato NDR-Amígdala relacionado à ansiedade condicionada e o NDR-MCPD à incondicionada, disfunções nestes dois sistemas resultariam naqueles quadros psicopatológicos já apresentados anteriormente: transtorno de ansiedade generalizada e transtorno do pânico. Este mecanismo explicaria, pelo menos em parte, evidências obtidas com a 5-HT no século passado. Contudo, a circuitaria neural que governa todas as funções da MCP não é de todo ainda entendida; de acordo com Behbehani (1995), um modelo baseado no entendimento já adquirido desta estrutura pode ser esboçado. De acordo com este modelo, existem cinco componentes que interagem dentro da MCP, que seriam: ansiedade-medo, vocalização, analgesia-dor, regulações autonômicas e comportamento sexual. Um componente de importância maior dentro deste modelo seria o de ansiedade-medo com uma influência na modulação da atividade dos demais componentes e tendo sua atividade modulada, por sua vez, pela circuitaria de analgesia-dor. A circuitaria de dor teria também uma importância na modulação de alguns componentes, como: ansiedade-medo, regulação autonômica e vocalização, que receberiam aferências de outros componentes. O mais importante dentro deste processo é que a interação entre o sistema da MCP não funciona de forma rígida, pois, dependendo de uma circunstância, um episódio de dor poderia ou não causar vocalização, medo ou ansiedade. Mais estudos devem ser feitos para elucidar ainda mais a circuitaria deste sistema.