

Bases Biológicas da Ansiedade

Renato T. Ramos

Emoções são processos internos, apenas parcialmente acessíveis a um observador que pode, no entanto, fazer inferências a partir do relato pessoal ou da observação de comportamentos e alterações fisiológicas (taquicardia, sudorese, etc.) geralmente associadas a experiência emocional.

Apesar desta dificuldade de acesso, tem havido um progresso considerável no entendimento das bases neuro-biológicas das emoções. Para contornar parcialmente o problema das definições, usaremos o termo emoção de uma forma genérica, referindo-se a uma série de funções cerebrais.

1. Neurofisiologia

No final do século XIX já se sabia que a expressão das emoções não dependia da integridade do córtex cerebral. Em 1892 Goltz demonstrara que uma reação completa de raiva poderia ser evocada em cães mesmo após a remoção cirúrgica do córtex. Mesmo estímulos triviais provocavam um comportamento de ataque nestes animais que agiam como se estivessem seriamente ameaçados. Cannon e Britton (1925) denominaram esta hiperexcitabilidade para a raiva em animais decorticados de "Sham Rage" e descrevendo os correlatos autonômicos deste comportamento. Encontraram uma ativação simpática difusa com aumento da pressão arterial, sudorese, piloereção com um aumento da secreção de adrenalina que, por sua vez levava a hipoglicemia e aumento da frequência cardíaca. Pouco mais tarde, Cannon (1930) postulou que esta reação estaria ligada a um "alerta emocional" que visaria aumentar a eficiência da resposta do organismo a situações de emergência.

Mais tarde, surgiram evidências de que lesões em regiões sub-corticais suprimiam este tipo de reação. Bard, em 1928, demonstrou que regiões caudais do hipotálamo e caudo-ventrais do tálamo estariam envolvidas na Sham Rage.

Cannon resumiu seu modelo propondo que o córtex teria uma função inibitória sobre centros diencefálicos (tálamo e hipotálamo) e a decorticação propiciaria a liberação da resposta de raiva sem um controle mais refinado de sua adequação.

1.1. O circuito de Papez

Inspirado no trabalho de Cannon e Bard, Papez (1937) admite o papel de estruturas talâmicas na expressão das emoções e propõe que

RESUMO

O autor discute o conceito de ansiedade e as diversas teorias neurofisiológicas e neuroquímicas envolvidas em sua compreensão.

UNITERMOS

Ansiedade

* Médico assistente do Instituto de Psiquiatria do HC-FMUSP, ambulatório de Ansiedade (AMBAM), pela faculdade de Medicina da USP.

ohipotálamo, onúcleo talâmico anterior, o giro do cíngulo, o hipocampo e suas inter-conexões formariam um sistema harmônico que elaboraria as funções e a expressão das emoções (Figura 1).

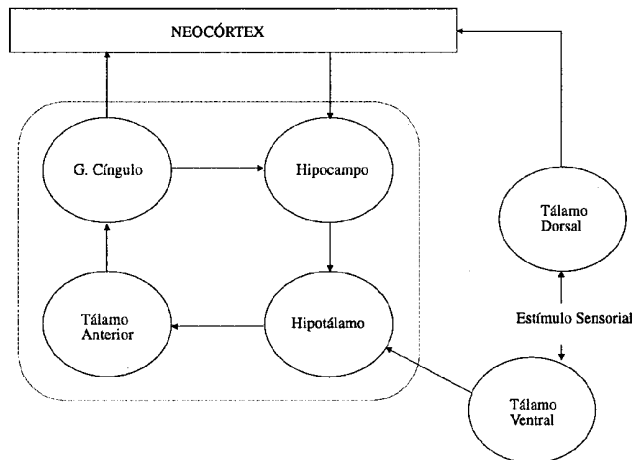


Figura 1: Circuito de Papez (adaptado de Ledoux, 1988)

Papez via o giro do cíngulo como a área cortical responsável pela experiência emocional, e que poderia ser ativada tanto pelo neocórtex quanto por estruturas inferiores, como o hipotálamo. A atividade mental gerada pelo neocórtex seria transmitida ao hipocampo e, por sua vez, ao hipotálamo. O corpo mamilar do hipotálamo ativaria, então, núcleos talâmicos anteriores que transmitiriam a informação ao giro do cíngulo. Estímulos sensitivos externos chegariam ao hipotálamo através do tálamo ventral, sem a necessidade de ser processado pelo neocórtex.

Um aspecto essencial do modelo de Papez é o mecanismo de codificação da significância de estímulos, onde apenas após serem processados no hipotálamo, os diferentes estímulos adquiriam um significado emocional.

O suporte empírico para este modelo veio da observação de que lesões de hipocampo em animais provocavam intensas reações do tipo emocional. Além disso, observa-se que tumores da região do cíngulo levavam a apatia, defeitos de memória e estupor. Lesões em corpos mamilares levavam a uma aparente inatividade das respostas emocionais, enquanto que lesões do tálamo anterior produziam choro e riso espontâneos (LeDoux, 1988).

Embora muitas destas proposições tenham recebido confirmações, critica-se, no modelo de Papez, a não inclusão da amígdala neste sistema, hoje reconhecida como de fundamental importância na mediação de comportamentos emocionais.

1.2. "Cegueira Psíquica"

No mesmo ano em que Papez publicou sua teoria, Klüver e Bucy relataram o quadro clínico produzido pela

remoção do lobo temporal em macacos. Estes animais deixavam de exibir reações de raiva e medo e se aproximavam de outros animais, seres humanos e objetos inanimados sem qualquer hesitação. Embora não estivessem cegos, não reconheciam objetos visualmente e os colocavam na boca indiscriminadamente, de forma que um mesmo objeto poderia ser experimentado diversas vezes.

Klüver e Bucy descreveram esta síndrome como consistindo de agnosia visual, aumento de tendências orais, atenção compulsiva a estímulos visuais e profundas mudanças no comportamento emocional e sexual e hábitos de dieta.

Embora estes autores tenham interpretado estes resultados como consequência da lesão do hipocampo, componente do circuito de Papez, hoje sabe-se que é a lesão da amígdala a responsável pela síndrome.

1.3. Sistema Límbico

Em 1949, MacLean apresenta sua concepção de que deveria existir um substrato neuronal capaz de selecionar, avaliar e evocar respostas a uma série de estímulos internos e externos ao organismo. Estas funções seriam exercidas pelo chamado "cérebro visceral", um grupo de áreas cerebrais filogeneticamente antigas, envolvendo as estruturas do circuito de Papez e mais algumas regiões.

A formação hipocampal (giro hipocampal, giro denteado e amígdala) seria a estrutura fundamental para o modelo de MacLean pois receberia aferências auditivas, visuais, olfativas, cinestésicas e viscerais, representando para ele o mesmo papel central que o cíngulo representou no modelo de Papez. Além disso, MacLean propôs que o lobo límbico, em conjunto com estas estruturas, formaria um sistema funcional envolvido nas emoções e funções viscerais.

Hoje em dia existem poucas evidências sobre a participação do giro denteado nas grandes vias simpáticas. Além disso, o papel do hipocampo nas emoções é confundido pela sua participação em processos cognitivos complexos, como a memória. Finalmente, a inclusão da amígdala como parte do hipocampo não é admissível atualmente.

Mal fora proposto, o conceito de sistema límbico começou a se expandir. Um dos critérios propostos para a inclusão de estruturas neste sistema foi a conexão destas com o hipocampo, critério que abrangeria quase a totalidade do sistema nervoso. Por outro lado, a definição de sistema límbico através de sua função também se mostrou frágil, pois existem evidências implicando estas estruturas em outras funções, como memória, atenção e orientação espacial, além do comportamento emocional.

Com a expansão dos critérios de inclusão, houve um debate sobre a validade do conceito do sistema límbico,

tendo havido inclusive proposta de abandoná-lo. Independente destas questões, é fato indiscutível que o estudo do substrato biológico do comportamento afetivo sempre leva ao envolvimento de estruturas tradicionalmente descritas como pertencentes a este sistema. Holstege (1992) relaciona as seguintes estruturas como parte do sistema límbico:

CÓRTEX	SUB-CORTICAIS
cíngulo	hipotálamo
insular	amígdala
entorrinal	núcleo septal
piriforme	n. talâmico anterior
hipocampal	n. talâmico mediodorsal
orbifrontal	

LeDoux (1988) resume os conceitos atuais sobre a neurofisiologia das emoções da seguinte forma:

Estruturas límbicas, em especial a amígdala, teriam pré estabelecidas em si o valor biológico de estímulos internos e externos. Elementos chaves do meio ambiente seriam rapidamente reconhecidos como significativo, tais como cores ou formas que podem sinalizar um possível predador ou odores que poderiam sinalizar um possível parceiro.

Esta avaliação de estímulos seria essencialmente extra consciente e desempenharia um papel causal nos comportamentos emocionais e alterações viscerais. A experiência emocional se tornaria consciente quando estruturas responsáveis pela elaboração cognitiva recebessem informações sobre esta avaliação. Fontes adicionais de informação "emocional" para estas estruturas cognitivas viriam do "feedback" de órgãos periféricos e músculos durante a expressão da emoção, observação do comportamento de outras pessoas, e o contexto onde ocorrem.

Estes mecanismos de avaliação de estímulos seriam filogeneticamente antigos e amplamente distribuídos entre as diferentes espécies animais, mas os mecanismos responsáveis pela experiência emocional completa seriam mais recentes, especialmente em humanos e associada a linguagem e outros processos cognitivos mais complexos.

Espécies inferiores teriam menos flexibilidade de respostas emocionais, geneticamente determinadas, enquanto espécies superiores contariam com uma maior influência do aprendizado na moldagem de seu comportamento.

2. Neurofisiologia e comportamento humano: medo e ansiedade

A experiência emocional humana mostra grande homogeneidade entre povos racial e geograficamente isolados, e as situações que normalmente evocam o medo e a ansiedade não são aleatórias. Faz sentido se pensar que certas reações de medo que aumentassem as chances de sobrevivência no passado, como o medo de certos animais, ou de situações perigosas, como altura, separação, ainda presentes hoje em dia, ainda estejam presentes, de forma "primitiva" mesmo em seres humanos.

O que parece ocorrer em todas as espécies animais é que certos tipos de aprendizado são mais fáceis de ocorrer do que outros. Marks (1987) resume estas características em dois conceitos:

"Prepotency" (Marks, 1969) indica que estímulos particulares são especialmente notáveis para certa espécie, que os percebe e reconhece seletivamente entre outros estímulos, mesmo quando os encontra pela primeira vez.

"Preparedness" (Seligman, 1970) é a idéia de que certos estímulos se associam mais facilmente com outros, evocando respostas específicas, por exemplo, diante de um sinal de perigo específico, cada espécie aprende certas respostas defensivas mais facilmente do que outras e o aprendizado é mais rápido na medida que estas respostas façam parte do repertório inato de reações de defesa.

O homem tem muito mais flexibilidade de reações do que qualquer outra espécie animal, mas suas possibilidades não são infinitas. A questão central não é se determinar se o medo ou a ansiedade são comportamentos totalmente inatos ou totalmente aprendidos, mas ter em mente que certos tipos de aprendizado ocorrem com maior facilidade.

Estes aspectos do aprendizado foram esquecidos por muito tempo e muitos teóricos consideravam que as leis do aprendizado seriam universais para todas as espécies, que todos os tipos de estímulos e de respostas seriam equipotenciais e que fobias seriam simples respostas condicionadas de medo.

2.1. O paradigma de Öhman

Um dos pioneiros na demonstração experimental destas características de aprendizado em seres humanos fora Öhman e seus colaboradores (1984).

Em seus experimentos, um grupo de voluntários é apresentado a grupos de diapositivos com estímulos usualmente ameaçadores (como cobras ou aranhas) e com estímulos neutros (como flores, cogumelos ou caixas). Os indivíduos eram apresentados aos estímulos isoladamente para se obter um padrão basal. Em seguida, na fase de "aquisição" alguns estímulos eram rapida-

mente seguidos de um estímulo desconfortável como um choque leve ou um ruído. A seguir, na fase de extinção, os estímulos eram novamente apresentados mas sem serem seguidos de qualquer estímulo doloroso.

Alterações na condutância da pele e frequência cardíaca foram medidas.

Os resultados mostraram que os estímulos ameaçadores (cobras, aranhas) mostraram uma resposta diferente, com reação de alerta mais intensa, já na primeira fase do experimento, sem qualquer associação com estímulos desagradáveis ("prepotency"). O condicionamento de respostas autonômicas ocorreu mais rapidamente quando o estímulo doloroso era associado a estes diapositivos do que com aqueles com estímulos neutros ("preparedness"). Finalmente, o condicionamento de reações autonômicas frente a estímulos ameaçadores requereu um tempo muito maior para a sua extinção.

2.2. Distúrbios ansiosos e fóbicos

Além destas evidências de que as reações de medo e ansiedade não são aleatórias em seres humanos normais, certas características do desenvolvimento de distúrbios fóbicos e ansiosos sugerem um padrão estereotipado de reações compatível com o exposto até agora. Tomemos como exemplo a síndrome do pânico e sua relação com a agorafobia.

Embora muitos pacientes relacionem o início de seus sintomas com certas situações de "stress", muitos deles não conseguem ver razões objetivas para começarem a apresentar ataques de pânico. Como que vindo do nada, estes ataques tomam o paciente de surpresa, podendo ocorrer, em princípio, em qualquer situação. Na maioria dos casos, estes ataques deixam de ser aleatórios e passam a ocorrer preferencialmente em situações ditas agorafóbicas (situações de onde sair seja impossível ou embaraçoso ou onde seja impossível obter ajuda).

Em alguns casos, um padrão de extensa esquiva de situações como locais cheios, filas, transporte coletivo, é rapidamente desenvolvido mesmo que um ataque de pânico nunca tenha ocorrido em cada um destes lugares especificamente.

Estes dados sugerem que o aparecimento de ataques de pânico, por motivos ainda desconhecidos, leve ao desencadeamento de um padrão pré determinado de comportamentos complexos, em grande parte incompreensíveis para o paciente.

Alguns autores sugerem que os ataques de pânico ocorreriam pela ativação inadequada de um complexo sistema de defesa e que a resposta agorafóbica seria um vestígio evolutivo da ansiedade e medo que um animal sentiria ao deixar seu território e se expor a possíveis reações de ataque de outros animais (Hesse e cols., 1992).

Embora baseadas em alguns dados experimentais, os modelos propostos até aqui encerram um alto grau de especulação. Felizmente, o tratamento dos distúrbios an-

siosos tem experimentado um grande progresso e o tratamento farmacológico da ansiedade pode ser considerado altamente eficaz. Além disso, existem uma série de experimentos demonstrado que é possível evocar ou prevenir respostas de ansiedade e pânico pelo uso de substâncias com diferentes padrões de ação no sistema nervoso central.

Ainda não é possível se sobrepor modelos envolvendo aspectos neuroanatômicos e neurofisiológicos com as hipóteses envolvendo diferentes neurotransmissores, de forma que os modelos neuroquímicos para ansiedade são ainda parciais e altamente apoiados nas modificações sinápticas observadas com o uso de certas substâncias.

3. Modelos Neuroquímicos

Um grande avanço no tratamento dos distúrbios ansiosos ocorreu a partir da observação de Klein (1964) de que pacientes com, os agora chamados, ataques de pânico apresentavam uma resposta terapêutica excelente, com bloqueio dos ataques, após o tratamento prolongado com antidepressivos tricíclicos. Estes pacientes mostravam uma resposta pobre ao tratamento com benzodiazepínicos ou neurolépticos.

Desde então, diferentes antidepressivos, especialmente aqueles com ação serotoninérgica, e alguns benzodiazepínicos, em particular o alprazolam, tem se mostrado eficaz no tratamento do pânico.

Situações como a infusão de lactato e a inalação de CO₂ assim como o uso de substâncias que agem sobre alguns neurotransmissores como a noradrenalina (Yoimbina), serotonina (mCPP, fenfluramina) e GABA (Flumazenil) são capazes de induzir ataques de pânico em pacientes com desordem de pânico e, em determinadas situações, em voluntários normais.

Apresentaremos a seguir uma breve revisão sobre o provável papel dos diferentes tipos de neurotransmissores na gênese dos sintomas de ansiedade e pânico.

3.1. Estrutura das sinapses: uma breve revisão

A maioria das células do Sistema Nervoso Central (SNC) comunica-se entre si por estruturas chamadas de sinapses (Figura 2). Não há um contato direto entre os corpos celulares e a transmissão de informações entre células se dá pela liberação de diferentes neurotransmissores na fenda sináptica. Estes neurotransmissores ligam-se a sítios específicos denominados receptores que decodificam este sinal e provocam alterações da atividade celular pré ou pós sináptica.

Parte das substâncias liberadas na sinapse é metabolizada por enzimas específicas e parte é recapturada na membrana pré-sináptica para ser reutilizada.

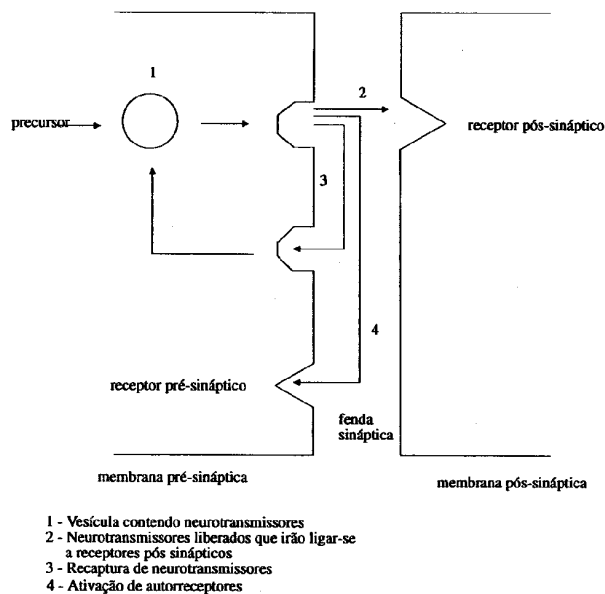


Figura 2: Estrutura simplificada das sinapses

Muitos dos sistemas monoaminérgicos de neurotransmissão, como noradrenalina (NE), serotonina (5HT) e dopamina (DA) são, ainda, regulados por um sistema de retro-alimentação negativa ativado por receptores pre-sinápticos ou auto-receptores.

As primeiras observações experimentais sobre a ação dos antidepressivos tricíclicos mostrou que estas drogas provocavam um bloqueio da recaptura de diferentes neurotransmissores. No entanto, apesar deste bloqueio ocorrer no espaço de poucas horas, os pacientes com depressão ou pânico, levavam dias para começarem a apresentar sua resposta terapêutica. Hoje em dia considera-se que a ação principal destas drogas se dê pela sub-regulação da sensibilidade de receptores, que ocorre após cerca de 15 dias de uso continuado da medicação.

3.2. Ácido gama amino butírico (GABA)

Um dos principais neurotransmissores presentes no SNC, o GABA possui uma ação inibitória, diminuindo a taxa de disparo neuronal e aumentando o potencial de membrana. Receptores específicos tem sido descritos em diversas regiões corticais e sub-corticais.

A observação de que benzodiazepínicos (BDZ) potencializam a ação de neurônios GABAérgicos e a descoberta recente da existência de um complexo receptor específico para os BDZ acoplado ao sistema GABA de neurotransmissão estimulou as buscas de um ligante endógeno para este sítio.

Embora este ligante ainda não esteja totalmente identificado, descobriu-se que alterações importantes do com-

portamento e das emoções podem ser evocadas pela manipulação deste sistema.

Agonistas benzodiazepínicos (Diazepam, por exemplo) tem ação ansiolítica enquanto agonistas inversos (B carbolinas) tem propriedades ansiogênicas. Estes últimos agentes mostraram-se capazes de desencadear reações intensas de medo em animais. Antagonistas puros, como o flumazenil, embora não mostrem ação ansiogênica intrínseca, são capazes de bloquear as ações dos benzodiazepínicos e até induzir ataques de pânico em pacientes susceptíveis.

3.3. Noradrenalina (NE)

Neurônios noradrenérgicos são encontrados em regiões inferiores do SNC, especialmente o Locus Coeruleus, que possui amplas conexões ascendentes com estruturas límbicas e descendentes, entre outras, para o núcleo do trato solitário (controle vagal).

Neste sistema, foi possível demonstrar que receptores do tipo alfa-2, localizados tanto na membrana pré, quanto pós sináptica, tem um importante papel na regulação do funcionamento destes neurônios. A Yoimbina, um antagonista alfa-2 adrenérgico induz um aumento da atividade neuronal no locus coeruleus, que por sua vez está associada a provocação de reações de medo em animais. Por outro lado, a clonidina, um agonista alfa-2 adrenérgico, diminui a taxa de disparo destes e reduz o comportamento de medo em animais.

Em seres humanos observa-se que pacientes com pânico são mais vulneráveis aos efeitos ansiogênicos da Yoimbina que, com doses de 20 mg, é capaz de provocar ataques de pânico. Estes ataques também se correlacionam com um aumento do MHPG urinário (um metabólico da noradrenalina).

Estes dados sugerem um envolvimento de estruturas noradrenérgicas em pelo menos alguns pacientes com distúrbio do pânico. Embora alguns autores sugiram um papel etiológico central para estas estruturas (Charney, 1989) sua ativação pode significar uma via final de ativação simpática.

3.4. Serotonina (5HT)

Quase a totalidade dos neurônios contendo 5HT localiza-se no complexo dos núcleos da Rafe, e se projeta para diversas estruturas (hipotálamo, colículos, núcleos caudado e geniculado, hipocampo, córtex e cerebelo, entre outras).

A serotonina tem ganho importância nos modelos biológicos de diversos distúrbios psiquiátricos. Em relação aos distúrbios ansiosos, tem se demonstrado uma alta eficácia de drogas com ação predominantemente serotoninérgica em quadros de pânico e distúrbios obsessivo compulsivo (DOC).

Existem evidências de que a clomipramina seja mais potente no tratamento dos ataques de pânico do que a imipramina, com ação principalmente noradrenérgica. Outras drogas de ação 5HT exclusiva, como a fluoxetina e fluvoxamina também tem se mostrado eficazes no tratamento do pânico e DOC.

O sistema 5HT tem, rapidamente, ganho em complexidade com a descoberta de diversos subtipos de receptores, com funções ainda não completamente elucidadas. Como ilustração podemos citar a existência dos seguintes subtipos de receptores: 5HT1a, 5HT1b, 5HT1c, 5HT1d, 5HT2, 5HT3.

Deakin e Graeff (1992) propuseram recentemente que os receptores 5HT1a estariam particularmente implicados nas respostas de ansiedade e pânico.

Diversas substâncias com ação sobre neurônios 5HT tem sido envolvidas na provocação e no tratamento dos ataques de pânico e a Figura 3 é uma tentativa de resumir estes resultados.

Droga	mecanismo	ação sobre o pânico
mCPP	5HT1 Ag	provoca
5HTP	precursor 5HT	não terapêutico
FEN	Ag pré	provoca
Ritanserina	5HT2 Antag	não terapêutico
Buspirona	5HT1a Ag	não terapêutico
mCPP — M - Cloro-fenilpiperazina 5HTP — 5-hidroxi-triptofano Ag — agonista Antag — antagonista		

Figura 3: Ação de drogas serotoninérgicas sobre ataques de pânico.

4. Conclusão

Não é ainda possível se obter um retrato completo e coerente das alterações biológicas que acompanham as manifestações de ansiedade, o que justifica, em parte, o caráter não unívoco dos dados aqui apresentados.

Felizmente, o tratamento farmacológico e cognitivo da ansiedade tem sofrido importantes avanços nos últimos anos o que, por si só, já é uma inestimável fonte de informações para o pesquisador clínico.

SUMMARY

The author discuss the notion of anxiety, neurophysiologic and neuroclinical theories associated.

Bibliografia

1. BARD, P. (1929) - **The central representation of the sympathetic system.** Arch Neurol Psychiatry, 22:230-246.
2. BOWERY, N.G. (1989) - **GABA receptors, In Neurotransmitters, drugs and disease, Webster, R.A. Jordan, C.C. (ed.).** Blackwell Scientific Publications Oxford, 182-197.
3. CANNON, W.B. BRITTON (1925) - **Pseudoaffective medulliarrenal secretion.** Am J. Physiol. 72:283-294.
4. DAVIS, M. (1992) - **The role of the amygdala in fear and anxiety.** Annu Rev. Neurosci, 15:353-375.
5. DEAKIN, J.F.; GRAEFF, F.G.(1992) - **5HT and mechanisms of Defence.** J Psychopharmacol.
6. DICKENSON, A.H. (1989) - **5-Hydroxytryptamine. In Neurotransmitters, drugs and disease. Webster R.A. Jordan C.C (ed.).** Blackwell Scientific Publications. Oxford. 143-155.
7. ERIKSON, E.; HUMBLE, M. (1990) - **Serotonin in psychiatric pathophysiology.** Progress in basic and clinical pharmacology, 3:66-119.
8. HENINGER, G.R.; CHARNEY, D.S.; PRICE L.H. (1988) - **Noradrenergic and serotonergic receptor system function in panic disorder and depression.** Acta Psych Scan 77 (Suppl 341):138-150.
9. LEDOUX, J.E. (1988) - **Emotion.** In...419-459.
10. MACLEAN, P.D. (1949) - **Psychosomatic disease and the visceral brain. Recent developments bearing on the Papez theory of emotion.** Psychosom Med, 11:338-353.
11. WEBSTER, R.A. (1989) - **The catecholamines, In Neurotransmitters, drugs and disease. Webster R.A. Jordan CC (ed.).** Blackwell Scientific Publications. Oxford, 95-125.