

MEDO E DOR E A ORIGEM DA ANSIEDADE E DO PÂNICO



J. LANDEIRA-FERNANDEZ • ANTONIO PEDRO DE MELLO CRUZ

*Estou paralisado
Com tanto medo de morrer
...coração socando o peito
...falso senso de perigo
Dominado pela ansiedade
Oprimido por este complexo estado de confusão mental
(Dream Theater, Panic Attack, do Álbum Octavarium)*

INTRODUÇÃO

Por experiência própria, ou por conhecimento, reconhecemos que os distúrbios de ansiedade podem causar grandes prejuízos à qualidade de vida. Nossa experiência, contudo, também nos faz admitir que determinados graus de ansiedade melhoram nosso desempenho em uma infinidade de tarefas diárias. Essa idéia foi descrita pela primeira vez por Robert Yerkes (1876-1956) e John Dillingham Dodson (1879-1955) em 1908, quando formularam uma relação entre ansiedade e desempenho através de uma curva em “U” invertido. A Figura 9.1 ilustra esta relação.

Conhecido hoje como a lei de Yerkes-Dodson, esse princípio sustenta que toda tarefa possui um ponto ótimo de ansiedade para que ela possa ser executada da melhor forma possível. Níveis abaixo ou acima desse ponto tendem a prejudicar o desempenho da tarefa. A lei de Yerkes-Dodson sugere ainda que o ponto ótimo para a execução de uma determinada tarefa depende de seu grau de dificuldade. Como se pode observar na Figura 11.1, a tarefa mais difícil requer um nível de ansiedade menor para ser executada da melhor forma possível em relação às tarefas de dificuldade média a fácil. Do mesmo modo, a tarefa mais fácil requer um nível de ansiedade maior em relação às outras duas tarefas com graus de dificuldades maiores, para atingir o melhor desempenho. Todavia, níveis exageradamente elevados de ansiedade sempre prejudicam a execução de uma tarefa, seja ela fácil, média ou difícil, caracterizando-se assim seu aspecto patológico.

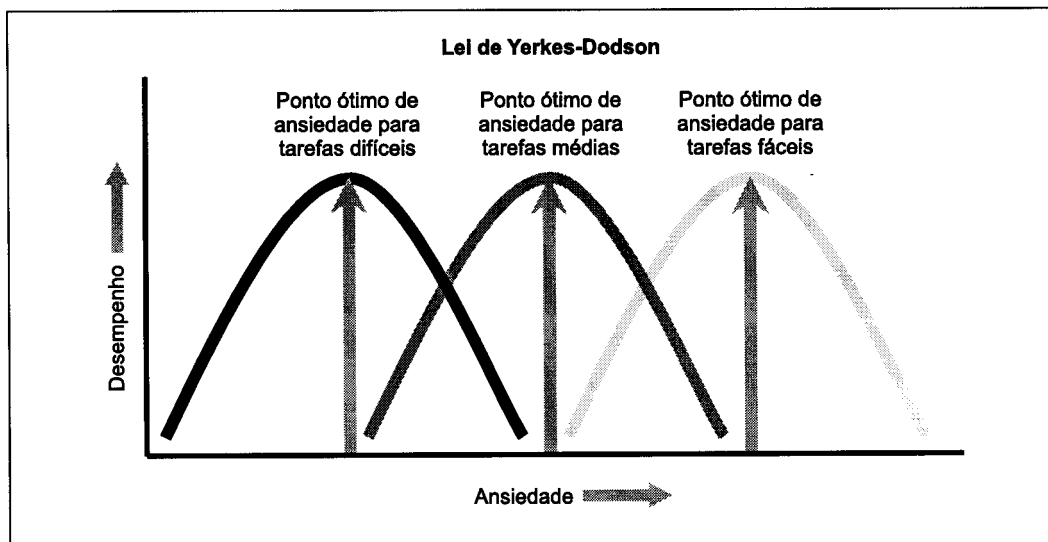


Fig. 11.1 ◆ Lei de Yerkes-Dodson.

A ansiedade é um fenômeno complexo. Sua manifestação patológica pode expressar-se de três formas distintas: (1) atividade consciente, (2) reações comportamentais e (3) respostas fisiológicas. Dentre os sintomas conscientes, destacam-se as sensações de desconforto e apreensão, hipervigilância, insônia e perda de concentração. Estados de ansiedade podem também provocar confusões ou distorções da percepção, alterando o significado de acontecimentos registrados pelo indivíduo.

A inquietação, definida pela movimentação das mãos, pés ou qualquer outra parte do corpo, bem como andar de um lado para outro, é característica comportamental da ansiedade. A ansiedade pode também alterar a expressão facial, assim como a tonalidade da voz do indivíduo, veiculando informações de seu estado emocional a outras pessoas. A consciência de um estado ansioso é capaz de motivar comportamentos mais complexos, cujo objetivo é reduzir, terminar ou evitar este estado consciente de desconforto. No entanto, uma das principais características da ansiedade é sua capacidade de inibir o curso normal de um conjunto de atividades diárias. Pessoas deixam de trabalhar, viajar e de se relacionar socialmente graças às sensações de ansiedade associadas a essas situações.

Todas essas sensações são mediadas por reações comandadas pelo sistema nervoso autônomo e pelo sistema hormonal. Sudorese, palpitações, náuseas e sensação de vazio no estômago são exemplos de reações produzidas pelo sistema nervoso autônomo. Com relação ao sistema hormonal, destaca-se a presença de agentes químicos na corrente sanguínea capazes de ativar glândulas situadas em diversas regiões do corpo. Essas alterações no meio interno preparam o sujeito para enfrentar a fonte de perigo de forma mais eficaz. Como veremos mais adiante, a consciência dessas respostas autonômicas e hormonais é um aspecto extremamente importante para a compreensão dos transtornos de ansiedade.

Diferentes modelos teóricos têm sido propostos com objetivo de compreender a origem patológica da ansiedade. No entanto, ainda não existem teorias suficientemente sólidas capazes de explicar apropriadamente a etiologia desses transtornos. Uma das razões deve-se ao

fato de os transtornos de ansiedade constituírem patologias específicas e relativamente independentes umas das outras, embora todas compartilhem um mesmo sentimento subjetivo de mal-estar. Desse modo, o primeiro passo para compreender de forma satisfatória esses transtornos consiste no desenvolvimento de um sistema de classificação objetivo capaz de definir como eles se expressam clinicamente. A seguir são apresentados e discutidos alguns aspectos históricos que levaram ao desenvolvimento de sistemas atuais de classificação dos transtornos de ansiedade.

CLASSIFICAÇÃO DOS TRANSTORNOS DE ANSIEDADE: ASPECTOS HISTÓRICOS

Os primeiros modelos explicativos de natureza racional capazes de articular um pensamento lógico em relação aos distúrbios mentais surgiram na Grécia Antiga. Em torno de 400 a.C., Hipócrates (460–380a.C.), além de classificar as enfermidades mentais em mania, melancolia e *frenesi*, descartou a influência de deuses como responsáveis pela origem de qualquer alteração da atividade mental. De acordo com Hipócrates, *“os homens precisam saber que de nada mais além do cérebro vêm alegrias, prazeres, divertimentos e esportes, tristezas e desapontamentos, desesperanças e lamentações. E por isso, de uma maneira especial, nós adquirimos visão e conhecimento, e nós vemos e ouvimos. E pelo mesmo órgão nos tornamos loucos ou delirantes e medos e terrores nos assaltam, alguns de noite e outros de dia. Todas essas coisas nós suportamos do cérebro quando ele não é sadio”*.

Contudo, após o período da Grécia Antiga, explicações amparadas em crenças sobrenaturais reapareceram, persistindo por toda a Idade Média. Somente na virada do século XVII, com a publicação do *Dictionnaire Universel*, em 1690, Antoine Furetière (1619-1688) reconheceu o termo ansiedade como uma reação natural a uma situação de perigo. Durante todo o século XVIII este conceito passou a ser utilizado para descrever um estado de inquietude e cansaço, ganhando grande destaque durante a Revolução Francesa (1789-1799), provavelmente graças à ênfase que este movimento político atribuiu aos conceitos de liberdade e de expressão individual, destacando assim a importância dos fenômenos mentais específicos de cada pessoa.

A noção de ansiedade como uma disfunção da atividade mental surgiu somente no início do século XIX. Em 1813, Augustin-Jacob Landré-Beauvais (1772-1840) apontou a ansiedade como uma síndrome composta por aspectos emocionais de natureza consciente acompanhados de reações fisiológicas. Em 1844, Jean Baptiste Félix Descuret (1795-1872) publicou o livro *A medicina das paixões*, onde dedicou todo um capítulo às reações de ansiedade e sua relação com problemas médicos. Em 1850, Otto Domrich descreveu o que hoje denominamos transtorno do pânico, apontando a presença de palpitações, tonturas e outros sintomas. Em 1871, Jacob Mendez Da Costa (1833-1900) realizou novas descrições desse mesmo transtorno, denominando-o “síndrome do coração irritável”. Em 1869, George Beard (1839-1883) introduziu o conceito de neurastenia para designar graus menores de ansiedade e depressão, incluindo a presença de exaustão profunda, dificuldade de concentração, dores crônicas, insônia e dificuldades sexuais. Em 1880, Karl Westphal (1833-1890) descreveu uma série de sintomas presentes em fobias simples, assim como no transtorno obsessivo-compulsivo.

No entanto, foi somente com Sigmund Freud (1856-1939) que os transtornos de ansiedade adquiriram grande destaque clínico e diferentes quadros patológicos envolvendo ansiedade começaram a ser sistematicamente estudados. Freud (1886) descreveu com clareza várias disfunções relacionadas com a ansiedade, dentre elas a crise aguda de angústia, a neurose de angústia e a expectativa ansiosa, hoje denominadas ataque de pânico, transtorno do pânico e ansiedade generalizada, respectivamente. Freud definiu também outros transtornos ansiosos, como, por exemplo, a neurose obsessiva-compulsiva (transtorno obsessivo-compulsivo), neurose fóbica (fobias específicas) e neurose traumática (transtorno do estresse pós-traumático). No entanto, este sistema de classificação psicanalítico tornou-se altamente inferencial e especulativo, calcando-se quase que exclusivamente em pressupostos teóricos que ainda carecem de validação empírica.

Paralelamente a Freud, Emil Kraepelin (1856-1926), na virada do século XX, deu início a um sistema de classificação dos transtornos mentais análogo às enfermidades físicas, distinguindo-as de acordo com sua etiologia, sintomas, evolução e prognóstico. Essa tentativa de classificação nosológica dos transtornos mentais resultou em uma seção exclusiva dedicada às doenças mentais na *Classificação Internacional de Doenças*, em sua sexta edição (CID-6), publicada em 1948 pela Organização Mundial de Saúde. Esta classificação mostrou-se insatisfatória para psiquiatras americanos, de modo que a Associação Psiquiátrica Norte-Americana publicou, em 1952, uma classificação independente da CID-6, denominada *Manual de Estatística e Diagnóstico dos Transtornos Mentais* (DSM, do inglês, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*).

Dada a dificuldade de se entender ou mesmo descrever a complexidade dos transtornos mentais de uma forma geral e os de ansiedade em particular, o DSM e a CID vêm sofrendo uma série de alterações ao longo dos anos. A Tabela 11.1 apresenta os respectivos anos de publicação de cada uma das edições desses dois sistemas de classificação dos transtornos mentais. A evolução desses sistemas, embora tenha sido influenciada por mudanças intelectuais, econômicas, científicas e tecnológicas ao longo de todos esses anos, vem aprimorando a descrição dos sintomas envolvidos nos transtornos mentais. Atualmente, o DSM encontra-se na sua quarta edição com texto revisado (DSM-IV-TR), e a CID, em sua décima edição (CID-10).

Tabela 11.1 ◆ Ano de publicação de cada uma das edições dos dois sistemas de classificação dos transtornos mentais: CID e DSM

Classificação dos Transtornos Mentais			
CID		DSM	
Revisão	Ano	Revisão	Ano
6	1948	I	1952
7	1955	II	1968
8	1965	III	1980
9	1975	III-R	1987
10	1992	IV	1994
		IV-TR	2000

O DSM-IV-TR E A CID-10

Tanto o DSM-IV-TR como a CID-10 definem diferentes transtornos de ansiedade por meio de critérios claros, garantindo assim a formulação de diagnósticos mais precisos e confiáveis. Um diagnóstico válido é importante não só para o planejamento da intervenção terapêutica adequada, como também para a condução de pesquisas que visam compreender melhor esses transtornos. A Tabela 11.2 apresenta uma comparação da classificação dos transtornos de ansiedade de acordo com o DSM-IV-TR e a CID-10.

Conforme indicado na Tabela 11.2, existe uma grande concordância entre o DSM-IV-TR e a CID-10 com relação aos vários transtornos de ansiedade. Por exemplo, o transtorno de ansiedade generalizada, considerado o protótipo dos transtornos de ansiedade, é classificado de forma semelhante no DSM-IV-TR (300.02) e na CID-10 (F41.1). Pacientes diagnosticados com transtorno de ansiedade generalizada apresentam preocupações excessivas, persistentes e desproporcionais à realidade. Podem também apresentar alta vigilância cognitiva, irritabilidade persistente e uma grande inquietação ou incapacidade de relaxar. Em geral, encontram-se permanentemente em um estado incontrolável de preocupação e apreensão, além de uma variedade de sintomas somáticos, em consequência de uma hiperatividade de sistemas fisiológicos, como, por exemplo, diarreia crônica, dores musculares, disfunções gastrointestinais, dores de cabeça, palpitações ou taquicardias.

O DSM-IV-TR e a CID-10 classificam, também de forma semelhante, as fobias sociais (300.23 no DSM-IV-TR; F40.1 na CID-10) e específicas (300.29 no DSM-IV-TR; F40.2 na CID-10). As fobias sociais caracterizam-se por um medo acentuado e persistente de situações sociais que possam envolver o desempenho de uma atividade pública na qual o indivíduo pode vir a se sentir envergonhado. As fobias específicas são medos irracionais e excessivos, circunscritos a situações ou objetos específicos, tais como determinados animais, como, por

Tabela 11.2 Classificação dos transtornos de ansiedade

DSM-IV-TR		CID-10	
Código	Tipo do transtorno	Código	Tipo do transtorno
300.02	Transtorno de Ansiedade Generalizada	F41.1	Transtorno de Ansiedade Generalizada
300.23	Fobia Social	F40.1	Fobias Sociais
300.29	Fobia Específica	F40.2	Fobias Específicas
308.3	Transtorno de Estresse Agudo	F43.0	Reação Aguda ao Estresse
309.81	Transtorno de Estresse Pós-traumático	F43.1	Transtorno de Estresse Pós-traumático
300.3	Transtorno Obsessivo-compulsivo	F42.8	Outros Transtornos Obsessivo-compulsivos
300.01	Transtorno de Pânico sem Agorofobia	F41.0	Transtorno de Pânico
300.21	Transtorno de Pânico com Agorofobia	F40.01	Agorofobia com Transtorno do Pânico
300.22	Agorofobia sem História de Transtorno do Pânico	F40.00	Agorofobia sem Transtorno do Pânico
293.89	Transtorno de Ansiedade Devido a ...Condição Médica Geral ou Induzido Por Substância	F06.4	Transtorno Orgânico de Ansiedade
300.00	Transtorno de Ansiedade SOE	F41.9	Transtorno de Ansiedade Não Especificado

exemplo, cães (cinofobia), gatos (ailurofobia), galinhas (alectorofobia), aranhas (aracnofobia), cobras (ofidiofobia), assim como o medo em certas situações específicas, como, por exemplo, de altura (acrofobia), de voar em avião (aviofobia) ou de espaços fechados (claustrofobia).

A classificação do transtorno de estresse agudo e do transtorno de estresse pós-traumático também é compartilhada pelos dois sistemas. O transtorno de estresse agudo (308.3 no DSM-IV-TR), ou reação aguda ao estresse (F43.0 na CID-10), caracteriza-se pelo desenvolvimento de sintomas de ansiedade por um curto período de tempo (3 meses) imediatamente após a exposição a um evento traumático. Por outro lado, o transtorno de estresse pós-traumático (309.81, no DSM-IV-TR; F43.1, na CID-10) consiste em uma reação tardia (pode existir um período de latência, envolvendo algumas semanas, meses ou anos, após a ocorrência do trauma) e muito mais duradoura em relação ao transtorno agudo. Caracteriza-se por repetidas lembranças do trauma sob a forma de memórias intrusas (*flashbacks*), acompanhadas por sintomas de excitação aumentada e esquivas a estímulos associados com o evento estressante.

Deve-se notar que o DSM-IV-TR e a CID-10 podem apresentar algumas diferenças na classificação de outros transtornos de ansiedade. Por exemplo, o transtorno obsessivo-compulsivo, que se caracteriza pela presença de pensamentos obsessivos ou atos compulsivos recorrentes, é classificado entre os transtornos ansiosos no DSM-IV-TR (300.3), enquanto na CID-10 os transtornos obsessivos-compulsivos constituem uma categoria independente, onde são definidos diferentes tipos de acordo com a preponderância em pensamentos obsessivos, atos compulsivos ou mistos.

Da mesma maneira, o DSM-IV-TR define dois conjuntos de critérios diagnósticos para o transtorno do pânico: um relacionado com a ausência e outro relacionado com a presença de agorafobia (medo de estar sozinho em locais públicos). Essa associação da agorafobia com o transtorno do pânico deve-se ao fato de que o DSM-IV-TR, mas não a CID-10, parte do princípio de que a agorafobia se deve à ocorrência de ataques de pânico em locais públicos e de difícil possibilidade de fuga. Desse modo, o DSM-IV-TR entende a agorafobia como um transtorno secundário, classificando-o sempre em relação à história do pânico, ou seja: transtorno do pânico sem (300.01) ou com (300.21) agorafobia. Por outro lado, a CID-10 tem visão completamente oposta. Considera a agorafobia um transtorno principal, classificando-a de acordo com a presença (F41.01) ou ausência (F40.00) de transtorno do pânico.

A CID-10 e o DSM-IV-TR definem um ataque de pânico como um medo intenso ou terror, sentimento de morte iminente e medo de estar ficando louco, acompanhado por taquicardia, hiperventilação, asfixia, hipertensão arterial, dores no peito, tontura e náusea. O ataque tem início abrupto, curta duração e atinge seu pico em torno de 5 a 10 minutos.

Os ataques de pânico podem ser classificados em três grandes categorias: (1) ataque de pânico inesperado ou não evocado, cujo início não está associado a uma determinada situação, ou seja, o ataque de pânico ocorre de forma espontânea ou “vindo do nada”; (2) ataque de pânico associado a situações específicas ou evocado, ou seja, ataques de pânico que ocorrem quase que invariavelmente logo após a exposição ou antecipação a uma determinada situação extremamente perigosa; (3) ataque de pânico predisposto por uma determinada situação ou facilitado, onde o ataque tende a ocorrer com mais frequência na presença de uma determinada situação aversiva, mas não está necessariamente associada a ela.

O DSM-IV-TR aponta também para a possibilidade de um transtorno de ansiedade decorrente da condição médica geral ou induzido por substância química (293.89), classificação

que recebe o nome de transtorno de ansiedade orgânico pelo CID-10 (F06.4). Finalmente, ambos os sistemas prevêm também uma categoria acessória de ansiedade, que no DSM-IV-TR recebe o nome de transtorno de ansiedade sem outra especificação (SOE, 300) e, no CID-10, a designação de transtorno de ansiedade não especificado (F41.9).

ANSIEDADE E PÂNICO EM SERES HUMANOS

Clinicamente, a ansiedade, mais especificamente o transtorno de ansiedade generalizada, pode ser definida como uma disfunção que se manifesta de forma moderada e persistente, em oposição ao ataque de pânico, que se expressa de forma intensa e aguda. Estudos realizados pelo psiquiatra americano Donald Klein levantaram pela primeira vez a suposição de que o transtorno de pânico, ao contrário de constituir-se em uma crise aguda e extremamente exacerbada de um estado contínuo e crescente de ansiedade, pudesse ter uma natureza totalmente distinta daquela supostamente envolvida no transtorno de ansiedade generalizada. Em um desses estudos, Klein e Fink (1962) demonstraram que a imipramina, um antidepressivo tricíclico que atua inibindo a recaptção tanto da serotonina como da noradrenalina, atenuava significativamente a manifestação dos ataques de pânico, mas era ineficaz no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada. Estudos que se seguiram não apenas confirmaram essas observações, como também demonstraram que os principais ansiolíticos benzodiazepínicos eram altamente eficazes no tratamento farmacológico do transtorno de ansiedade generalizada, mas eram ineficazes ou, paradoxalmente, até mesmo precipitavam os ataques de pânico.

Desde então, a relação entre ansiedade e pânico tem sido uma questão intensamente debatida. De um lado, conjectura-se que ansiedade e pânico fazem parte de um mesmo contínuo. De acordo com essa interpretação, o aumento da ansiedade eventualmente pode resultar na ocorrência de um ataque de pânico. Alguns resultados apóiam essa perspectiva. Por exemplo, existem evidências indicando que a ansiedade precede, ou mesmo precipita, a ocorrência de ataques de pânico (Bouton, Mineka e Barlow, 2001). Da mesma forma, pacientes com transtorno do pânico relataram que a maioria dos ataques de pânico sempre ocorria na presença de um platô extremamente elevado de ansiedade (Basoglu, Marks e Sengun, 1992). Finalmente, pacientes induzidos a ataques de pânico por meio da infusão de lactato de sódio relataram um alto índice de ansiedade imediatamente antes da ocorrência do ataque (Liebowitz e cols., 1984).

Por outro lado, supõe-se que a ansiedade e o pânico são disfunções qualitativamente diferentes e mantêm relações opostas. De acordo com esta proposta, os sintomas de ansiedade podem inibir a ocorrência de ataques de pânico. Alguns resultados tendem a favorecer essa idéia. Técnicas de relaxamento utilizadas no tratamento de sintomas de ansiedade podem precipitar um ataque de pânico (Adler, Craske e Barlow, 1987). Mais ainda, a frequência de ataques de pânico parece ser maior no início da agorafobia, quando há pouca ansiedade, do que quando comparada com fases mais tardias do transtorno, quando a ansiedade está completamente desenvolvida (Klein e Klein, 1989). Manipulações farmacológicas também corroboram a perspectiva de que ansiedade e ataques de pânico mantêm relação inversamente proporcional. Pacientes com distúrbios de pânico tratados com drogas que facilitam a atividade serotoninérgica demonstram uma redução dos ataques de pânico (Gorman e cols., 1987; Cassano, Perugi e McNair, 1988), mas um aumento dos sintomas de ansiedade (Targum e Marshall, 1989).

É possível que essa incongruência de resultados esteja relacionada com a forma pela qual esses transtornos de ansiedade se manifestam em seres humanos. Muitas vezes, o transtorno do pânico dificilmente se expressa de forma exclusiva, estando geralmente associado à ocorrência de agorafobia ou a comorbidades com outros transtornos de ansiedade ou depressão. Dessa maneira, a análise dos mecanismos subjacentes ao transtorno do pânico e de ansiedade em seres humanos pode ser uma tarefa extremamente árdua, graças à dificuldade em se observar esses transtornos de forma exclusiva e independente de outros transtornos associados à ansiedade ou à depressão. É nesse contexto que a pesquisa experimental com animais pode tornar-se extremamente útil, uma vez que é possível produzir em animais de laboratório sintomas específicos tanto em relação à ansiedade como em relação ao pânico.

MODELOS ANIMAIS DE ANSIEDADE E DE PÂNICO

Apesar de o transtorno de ansiedade generalizada e o ataque de pânico serem fenômenos tipicamente humanos, podem-se encontrar correlações entre essas duas disfunções mentais e certas respostas de defesa que animais exibem a estímulos ou situações que sinalizam perigo. Teorias que relacionam a ansiedade a comportamentos de defesa em animais tiveram origem na segunda metade do século XIX, com Charles Darwin (1809-1882), mediante a formulação da teoria da evolução das espécies. De acordo com esta teoria, a ansiedade e o pânico são desvios de sistemas funcionais responsáveis pela organização de respostas específicas com objetivo de lidar de forma adequada com as ameaças do meio externo. A partir dessa perspectiva, vários modelos animais de ansiedade e de pânico foram desenvolvidos e subsequentemente validados por meio de critérios farmacológicos.

A resposta de imobilidade corporal, geralmente denominada congelamento, induzida por condicionamento contextual aversivo, é um modelo animal relativamente bem estabelecido para simular os sintomas de ansiedade em seres humanos. Nesse modelo, um rato é colocado em uma caixa experimental por alguns minutos e em seguida um leve choque elétrico é rapidamente apresentado. No dia seguinte, o animal é recolocado nessa mesma caixa experimental, mas nenhum choque é apresentado. Observa-se que os estímulos contextuais da caixa experimental têm a capacidade de inibir os comportamentos exploratórios do animal, que gradativamente passa a apresentar uma postura de congelamento.

A modulação bidirecional dessa postura de congelamento por meio de agentes farmacológicos que aumentam ou reduzem os sintomas de ansiedade em seres humanos tem sido utilizada para avaliar a validade desse modelo. Drogas capazes de reduzir a ansiedade em seres humanos, como o diazepam ou o midazolam, reduzem também a postura de congelamento em ratos expostos a estímulos contextuais associados a choques elétricos. Por outro lado, agonistas inversos, como a beta-carbolina, são capazes de produzir sintomas de ansiedade em seres humanos, produzindo também uma grande quantidade de congelamento nesses animais (Conti, Maciver, Ferkany e Abreu, 1990).

A resposta de correr ou pular em ratos, induzida por estimulação elétrica da substância cinzenta periaquedutal dorsal (SCPD), constitui um possível modelo animal de pânico. Por exemplo, agentes químicos capazes de reduzir a ocorrência de ataques de pânico em seres humanos, tais como a clomipramina e a fluoxetina, aumentam a intensidade da estimulação elétrica da SCPD para produzir as respostas de fuga em ratos. Por outro lado, drogas que

aumentam a incidência de ataques de pânico em seres humanos, como, por exemplo, o pentilenotetrazol, reduzem a intensidade elétrica na SCPD necessária para induzir a resposta de fuga (Jenck, Moreau e Martin, 1995; Schenberg, Bittencourt, Sudre e Vargas, 2001). De fato, a estimulação elétrica da SCPD em seres humanos é capaz de produzir sintomas muito semelhantes aos ataques de pânico, como, por exemplo, sentimentos de terror e morte iminente, acompanhados pelo aumento de batimentos cardíacos e dor difusa na face e no peito (Nashold, Wilson e Slaughter, 1969). A Tabela 11.3. apresenta as similaridades entre os sintomas observados durante um ataque de pânico e a estimulação da SCPD em seres humanos e ratos de laboratório. Como se pode observar, é surpreendente o isomorfismo entre a estimulação da SCPD e a ocorrência do ataque de pânico com relação às reações emocionais controladas pelo sistema nervoso central e as reações periféricas, controladas pelo sistema nervoso autônomo.

Utilizando esses modelos animais de ansiedade e pânico, nosso grupo de pesquisa demonstrou que estímulos contextuais previamente associados com choques elétricos produziram uma resposta de congelamento, assim como aumentaram a quantidade de estimulação elétrica na SCPD para produzir a resposta de fuga (Magierek e cols., 2003). Ou seja, nossos resultados indicaram que foi muito mais difícil induzir reações de pânico em animais ansiosos, em comparação a animais que não apresentavam sinais de ansiedade.

Esse mesmo padrão de resultados também foi encontrado em outro estudo realizado por um grupo de pesquisadores do Instituto de Tecnologia da Califórnia (Mongeau, Miller, Chiang e Anderson, 2003). Nesse trabalho, que empregou camundongos como sujeitos experimentais, os pesquisadores utilizaram a resposta de correr a um ultra-som aversivo (17-20kHz; 85dB) como modelo de pânico e a resposta de congelamento a estímulos contextuais previamente associados com um choque como modelo de ansiedade. Como em nosso estudo, camundongos expostos ao contexto aversivo apresentaram uma postura de congelamento, assim como menor incidência de respostas de fuga ao ultra-som, em comparação a animais que não sofreram o condicionamento contextual aversivo.

Esses resultados sugerem que a ansiedade e o pânico possuem sistemas neurais específicos possivelmente organizados de modo hierárquico. Estruturas neurais mais rostrais, associadas com o transtorno de ansiedade, manteriam uma relação inibitória sobre estruturas neurais

Tabela 11.3 Similaridades entre os sintomas observados durante um ataque de pânico com a estimulação da SCPD em seres humanos e ratos de laboratório

	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 da SCPD em humanos	Sentimento abrupto de ansiedade e medo de morrer. O sujeito recusa-se a ser estimulado novamente	Taquicardia, hipertensão arterial, hiperventilação, sudorese e piloereção
Estimulação da SCPD em ratos	Resposta de alerta e fuga. Aquisição de comportamentos para terminar a estimulação	Taquicardia, hipertensão arterial, hiperventilação e piloereção

mais caudais, associadas ao transtorno do pânico. Independentemente da relação que a ansiedade e o pânico possam apresentar, estudos experimentais recentes têm permitido avançar na compreensão dessas patologias, inclusive desvendando as estruturas neurais subjacentes a esses dois transtornos.

OS CIRCUITOS NEURAIS DO MEDO E A ORIGEM DA ANSIEDADE

A presença de um quadro patológico é, muitas vezes, consequência de falhas no funcionamento de determinado sistema de grande valor adaptativo que foi adquirido ao longo de um processo de seleção natural. Partindo-se deste princípio, é possível compreender o transtorno de ansiedade generalizada como um distúrbio na atividade de um sistema saudável denominado medo. Este sistema é responsável pelo processamento de estímulos de perigo presente no mundo externo. É responsável também pela organização de um conjunto de respostas com o objetivo de lidar de maneira apropriada com esses estímulos que apresentam risco ao indivíduo. Desse modo, para compreender os circuitos envolvidos na ansiedade deve-se inicialmente descrever como está organizada a circuitaria neural relacionada com o medo. A Figura 11.2 apresenta uma ilustração desses circuitos.

Dois tipos de estímulos de perigo podem acionar o circuito neural do medo: estímulos inatos ou aprendidos. Estímulos inatos foram selecionados ao longo da evolução filogenética como fonte de ameaça a todos os indivíduos de uma espécie, independente de qualquer forma de aprendizagem. Por exemplo, primatas, incluídos aí também seres humanos, apresentam uma reação de medo intenso na presença de uma cobra quando apresentada pela primeira vez.

Outra classe de estímulos capazes de ativar circuitos neurais de medo é aquela que depende de uma aprendizagem associativa, tecnicamente denominada condicionamento clássico, respondente ou pavloviano, em homenagem a seu descobridor, o fisiologista russo Ivan Petrovich Pavlov (1849-1936). Durante esta forma de aprendizagem, um estímulo neutro fica associado à apresentação de um estímulo doloroso, como, por exemplo, um choque elétrico. A partir daí, esse estímulo adquire a capacidade de ativar respostas condicionadas, que nada mais são do que respostas capazes de ativar o sistema neural de medo.

É importante destacar que a fonte dessas duas classes de estímulos de perigo (inatos ou aprendidos) localiza-se distante do sujeito. Dessa maneira, tanto estímulos inatos como aprendidos de perigo são denominados “estímulos distais” e, graças à sua distância, são considerados ameaças em potencial ao indivíduo.

Após a transformação do estímulo em impulso neural através de um receptor sensorial – que em nosso circuito da Figura 11.2 está representado por receptores visuais – a informação entra no sistema nervoso central e após algumas sinapses eventualmente chega até o tálamo. A partir do tálamo, esta informação pode tomar duas direções: a amígdala e áreas sensoriais do córtex cerebral. Sabe-se hoje que a amígdala, e não as áreas corticais, está relacionada com as reações de medo a esses estímulos de perigo. As primeiras evidências que mostraram a relação da amígdala com esse processo emocional foram descobertas por Heinrich Kluver (1897-1979) e Paul Bucy (1904-1992), que em 1937 relataram que macacos com lesões nessa área apresentavam um quadro de “cegueira psicológica”, caracterizado pela preservação do sistema sensorial, mas na ausência de qualquer reação de medo a estímulos perigosos. Em

outras palavras, os macacos tinham consciência da presença de um estímulo de perigo, mas não demonstravam qualquer sinal de medo a este estímulo.

Essa síndrome, que mais tarde ficou conhecida como “síndrome de Kluver-Bucy”, indica que o processamento de um estímulo de perigo apresenta dois circuitos relativamente independentes; um relacionado com aspectos sensoriais, envolvendo circuitos corticais, e outro com aspectos emocionais, envolvendo circuitos subcorticais relacionados com a amígdala. Dessa forma, projeções do tálamo para áreas corticais primárias produzem a clara consciência do estímulo de perigo, mas desprovidas de qualquer aspecto afetivo. Por outro lado, projeções do tálamo para a amígdala dão origem a sensações vagas e toscas da eminência de perigo, bem como uma série de respostas contra o estímulo de perigo. O colorido emocional que o estímulo de perigo carrega tem origem aí.

Projeções neurais da amígdala para a substância cinzenta periaquedutal ventral (SCPV) dão origem a um conjunto de reações comportamentais, tais como a exibição de determinadas expressões faciais, bem como a redução ou inibição da atividade motora. Esse padrão comportamental, denominado pelo psicólogo inglês Jeffrey Gray (1934-2004) sistema de inibição comportamental, talvez seja o que melhor caracteriza um estado de ansiedade em animais e seres humanos (Gray, 2000).

Além de reações comportamentais, a amígdala também controla uma série de respostas fisiológicas através de projeções para o hipotálamo. Estas reações podem ser divididas em dois grandes sistemas: um, de natureza rápida, relacionado com o sistema nervoso autônomo; o outro, mais lento, relacionado com o sistema hormonal. Embora o hipotálamo participe tanto das reações hormonais como das autonômicas, esse controle se dá através de regiões distintas. O hipotálamo paraventricular (HPV) contém a maioria dos neurônios responsáveis pelo controle hormonal, enquanto que o hipotálamo lateral (HL) e o hipotálamo dorsomedial (HDM) participam da atividade autonômica.

John Newport Langley (1852-1925), no início do século XX (1905), sugeriu uma divisão do sistema nervoso autônomo em simpático e parassimpático. Em 1915, Walter Cannon (1871-1945) descobriu que situações de perigo são capazes de ativar o sistema nervoso simpático mediante uma reação que ficou conhecida como “reação de alarme”. Sabe-se hoje que a área hipotalâmica influencia a atividade do sistema nervoso autônomo através de duas grandes vias: uma relacionada com a atividade parassimpática, através de projeções que partem do HL e atingem o núcleo dorsal do vago, e a outra relacionada com a atividade simpática, através de projeções que partem do HL e chegam até a coluna lateral da medula espinal. A regulação dessa atividade autonômica se dá através de um sistema de retroalimentação negativa. O núcleo do trato solitário (NTS) é a primeira estação no sistema nervoso central a receber informações relacionadas com a atividade fisiológica do meio interno. A partir daí, o NTS projeta-se para o HDM, que por sua vez envia projeções intra-hipotalâmicas para o HL, produzindo assim uma redução desta atividade.

Além do sistema nervoso autônomo, o sistema hormonal também participa da regulação da atividade fisiológica frente a estímulos sinalizadores de perigo. Trabalhos pioneiros, realizados em 1936 por Hans Selye (1907-1982), mostraram que a participação do hipotálamo no controle da atividade hormonal se dá através de neurônios localizados no HPV capazes de liberar um hormônio denominado liberador de corticotrofina (*corticotrophic release factor*, CRF), capaz de ativar hipófise, glândula situada na base do cérebro. A hipófise, por sua vez, libera na corrente sanguínea o hormônio adrenocorticotrófico (*adrenal corticotrophic hormone*

– ACTH), que chega até a porção cortical da glândula supra-renal. Ali, o ACTH promove a liberação no sangue de glicocorticóides e outros hormônios esteróides. Esses agentes químicos produzem uma série de alterações fisiológicas, preparando o organismo para possíveis danos que os estímulos de perigo possam causar ao sujeito.

Quando essa situação de perigo termina, os níveis dos hormônios no sangue tendem a voltar aos níveis basais. Essa regulação também se dá por meio de um sistema de retroalimentação negativa. Quando o hipocampo detecta a presença de altos níveis de glicocorticóides e outros hormônios esteróides no sangue, envia sinais inibitórios para o HPV, fazendo com que a produção de CRF seja reduzida. Com isso, a hipófise tende a restringir a liberação de ACTH e, assim, a reduzir a atividade desse sistema.

O contato contínuo e incontrolável com estímulos de perigo pode causar um desequilíbrio no funcionamento do hipocampo, levando a uma falha nesse sistema de retroalimentação negativa da atividade hormonal. Neste caso, a amígdala já não mais detecta situações de perigo, mas essas reações hormonais em cascata não cessam. É como se o sujeito estivesse constantemente se preparando para situações de perigo. O mau funcionamento do hipocampo em situações de estresse caracteriza o aspecto crônico do transtorno de ansiedade generalizada, agravando uma série de doenças denominadas psicossomáticas, tais como úlceras gástricas, transtornos alimentares, psoríases, hipertensão arterial e distúrbios cardíacos.

Além de participar da regulação de reações hormonais, o hipocampo também está envolvido com sistemas neurais que dão origem a memórias que chegam até a consciência. Desse modo, o hipocampo, ao processar as reações hormonais, pode ativar sistemas mnemônicos relacionados com situações de perigo, produzindo assim as preocupações excessivas e persistentes que caracterizam o transtorno de ansiedade generalizada.

É interessante observar que, de acordo com esse modelo, a reação subjetiva da ansiedade a um estímulo externo é consequência, e não causa, de como essa atividade fisiológica está sendo processada pelo sistema nervoso central. Esta concepção do transtorno de ansiedade corrobora uma antiga teoria das emoções proposta por William James (1842-1910) e Carl Lange (1834-1900), independentemente, no ano de 1884, e que vem atualmente ganhando nova força a partir da teoria do “marcador somático” proposta pelo neurocientista português Antônio Damásio, radicado nos EUA. De acordo com essas teorias, a consciência de uma emoção (sentimento na linguagem de Damásio) seria função da consciência dessas reações corporais (Damásio, 1996).

Os sintomas de ansiedade parecem também estar relacionados com uma supersensibilidade da amígdala, que estaria sendo continuamente acionada por estímulos sem qualquer propriedade aversiva. Neste caso, os circuitos neurais de medo seriam ativados sem que uma situação de ameaça real tenha ocorrido, caracterizando assim as sensações de desconforto difuso presentes no transtorno de ansiedade generalizada. Desse modo, esse transtorno seria consequência de uma disfunção de circuitos envolvendo a amígdala e o hipocampo, que estariam ativando um conjunto de respostas, especialmente de natureza hormonal, a estímulos inofensivos. A consciência dessas reações fisiológicas seria responsável pelos aspectos subjetivos que caracterizam o transtorno de ansiedade generalizada.

OS CIRCUITOS NEURAIS DA DOR E POSSÍVEIS RELAÇÕES COM O PÂNICO

Da mesma maneira que existe um debate relacionado com a forma pela qual a ansiedade e o ataque de pânico se relacionam, permanece também uma discussão acerca da circuitaria

neural responsável pela origem dessas duas patologias. Por um lado, a perspectiva que propõe uma relação linear entre ansiedade e pânico acredita que essas disfunções constituem variações de intensidades em um único sistema relacionado com o medo. Por outro lado, se a ansiedade e o pânico constituem fenômenos independentes, então se acredita que o pânico esteja associado a circuitos neurais distintos daqueles responsáveis pela origem do medo.

O presente trabalho está calcado na hipótese de que existem sistemas neurais específicos relacionados com a ocorrência do pânico. Mais especificamente, sugere que o ataque de pânico está relacionado com disfunções em determinados circuitos neurais responsáveis por respostas de defesa a estímulos nociceptivos capazes de produzir dor. Como a ocorrência do ataque de pânico se caracteriza pela ausência de qualquer estímulo responsável pelo seu desencadeamento, pode-se interpretar o pânico como uma ativação desses circuitos neurais responsáveis pelo processamento da dor na ausência de qualquer estímulo nociceptivo.

A distinção entre ansiedade e pânico como consequência de disfunções em sistemas adaptativos relacionados, respectivamente com o medo e com a dor, pode ser conjecturada através dos estímulos que naturalmente ativam esses sistemas. Os circuitos neurais envolvidos no sentimento de dor são ativados por estímulos nociceptivos, considerados estímulos proximais pelo fato de fazerem contato físico com o sujeito. Estímulos proximais representam uma ameaça real ao sujeito em oposição a estímulos distais de perigo, capazes de ativar circuitos relacionados com o medo, e representam uma ameaça em potencial. De fato, uma das principais características do ataque de pânico é a presença de intensas reações de defesa. Desse modo, parece-nos claro que a ocorrência do ataque de pânico esteja relacionada com disfunções de sistemas mais primitivos, responsáveis por reações de defesa rápidas e intensas frente a estímulos de perigo real.

O fato de a ansiedade ter a capacidade de inibir a ocorrência de pânico é também uma outra evidência de que esses dois transtornos têm naturezas diferentes. Nesse sentido, é importante destacar que essa relação inibitória entre ansiedade e pânico é exatamente a mesma relação que o medo mantém com a dor. Diversas evidências experimentais indicam que a ativação de sistemas relacionados com o medo tem a capacidade de inibir reações a estímulos dolorosos (para uma revisão, ver Cruz e Landeira-Fernandez, 2001). Estes resultados fortalecem ainda mais a hipótese de que a origem dos ataques de pânico pode estar relacionada com circuitos neurais responsáveis pelo processamento de estímulos dolorosos. Contudo, antes de adentrarmos no aspecto patológico desses circuitos, vejamos como esse sistema funciona em sua forma natural.

O PROCESSAMENTO DE ESTÍMULOS DOLOROSOS

Informações neurais de um estímulo nociceptivo originam-se em receptores ou terminações nervosas espalhados na pele, nos músculos e nos órgãos internos do corpo. Esses receptores transformam os estímulos nociceptivos em impulsos neurais, que por sua vez são transmitidos até o sistema nervoso central.

A Figura 11.3 ilustra como essas informações relacionadas com estímulos dolorosos são processadas pelo cérebro. Na Figura pode-se observar que essas informações eventualmente chegam até o tálamo. Estudos psicofísicos indicam que existem pelo menos duas dimensões relacionadas com a experiência subjetiva da dor: uma associada a aspectos sensoriais e a outra

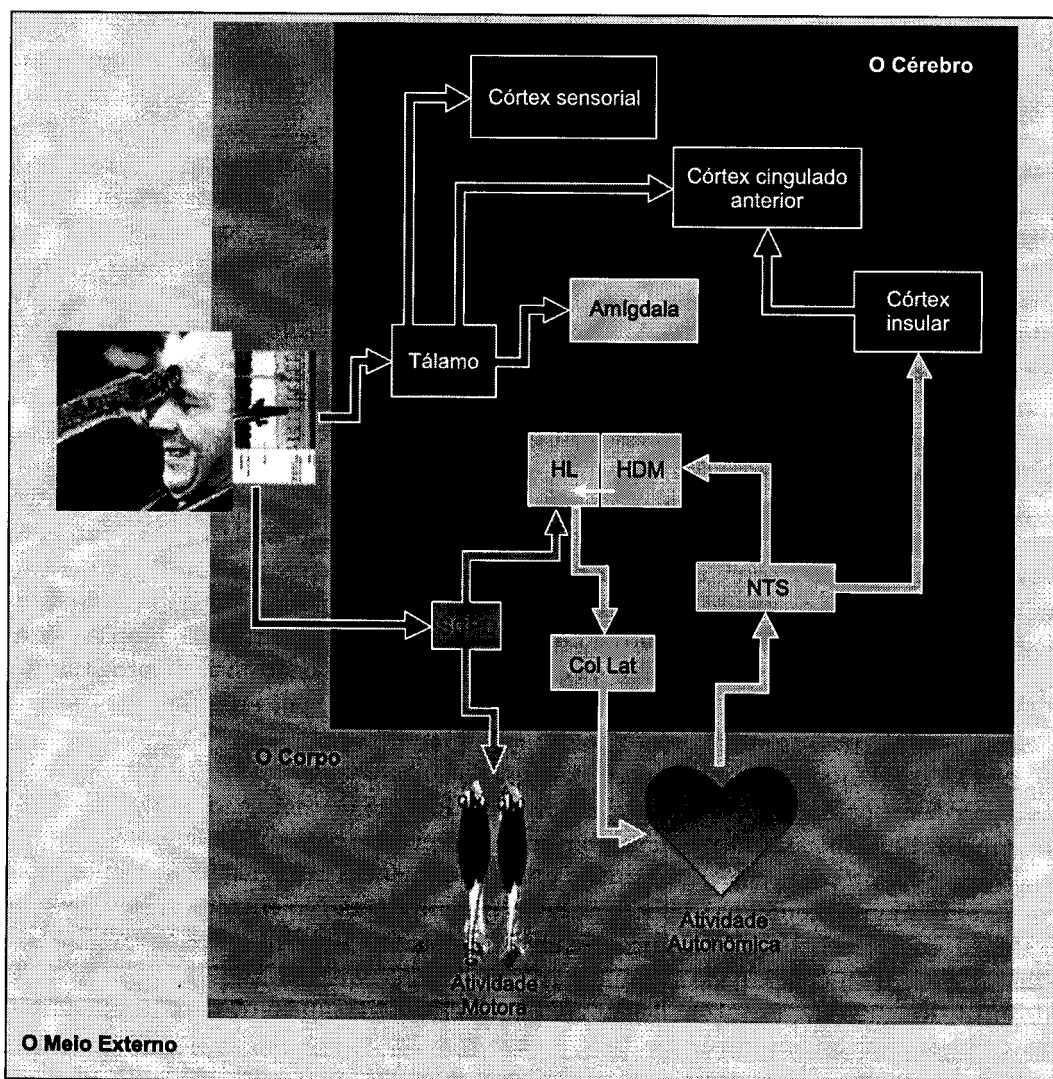


Fig. 11.3 ◀ Circuito hipotético ilustrando algumas estruturas neurais envolvidas na reação à dor a um estímulo proximal de perigo. HL, hipotálamo lateral; HDM, hipotálamo dorsolateral; SCPD, substância cinzenta periaquedutal dorsal; NTS, núcleo do trato solitário; Col Lat, coluna lateral da medula espinal.

relacionada com aspectos afetivos desse estímulo (Price, 2000). Estas duas dimensões da dor refletem a ativação de diferentes circuitos neurais frente ao mesmo estímulo doloroso. A consciência deste estímulo deve-se à projeção do tálamo para regiões do córtex somestésico primário (giro pós-central). Este é um sistema importante para que o sujeito possa detectar a origem e a intensidade do estímulo nociceptivo. Por outro lado, o aspecto afetivo do estímulo doloroso está relacionado com projeções do tálamo para o córtex cingulado anterior. O melhor exemplo para ilustrar essa dissociação entre o aspecto sensorial e afetivo frente a um estímulo nociceptivo são as reações que pacientes com fortes dores crônicas apresentam após a remoção cirúrgica de parte do córtex cingulado anterior. Esses pacientes relatam que, embora ainda possam sentir a presença

do estímulo doloroso, o aspecto desagradável associado ao estímulo está ausente, de modo que o estímulo já não mais os incomoda.

O oposto também pode ser verdadeiro. Neste caso, determinadas situações podem provocar sentimentos dolorosos na ausência de qualquer estímulo nociceptivo. Por exemplo, psicólogos da Universidade da Califórnia em Los Angeles (UCLA) observaram, através de técnicas de neuroimagem, que pessoas, quando submetidas a uma situação de exclusão social, além de relatarem um forte sentimento de mal-estar, apresentaram também uma grande ativação do córtex cingulado anterior, exatamente a mesma região responsável pelo aspecto afetivo do processamento de estímulos dolorosos (Eisenberger e cols., 2003). A correlação é tamanha que pode-se mesmo afirmar que sentimentos dolorosos relatados nas mais diversas situações de separação ou exclusão social refletem sentimentos semelhantes àqueles relacionados com aspecto afetivo do processamento de estímulos dolorosos (Eisenberger e cols., 2006; MacDonald e Leary, 2005).

Do tálamo partem também projeções para a amígdala. Estas projeções estão relacionadas com a capacidade que o estímulo nociceptivo tem de promover aprendizagem do tipo associativa com estímulos ambientais que se encontravam presentes antes da ocorrência do estímulo nociceptivo. Essa aprendizagem ocorre graças à convergência de estímulos ambientais (ausente na Figura 9.3) com estímulos dolorosos que chegam até a amígdala. Neste caso, as reações relacionadas com o sistema de medo, observadas após a ocorrência de um estímulo doloroso, não foram acionadas pelo estímulo doloroso, mas sim por estímulos neutros que ficaram associados ao estímulo doloroso.

Essa idéia foi originalmente proposta pelo psicólogo americano Michael Fanselow e tem sido testada em nosso laboratório por meio do procedimento de choque imediato (Landeira-Fernandez, 1995). Neste procedimento, um animal recebe um pequeno choque elétrico imediatamente após ter sido colocado em uma caixa experimental. O animal reage prontamente a esse estímulo nociceptivo, correndo, pulando e vocalizando. No entanto, após o choque, o animal não apresenta qualquer reação de medo ao contexto ambiental. Por outro lado, se o choque elétrico for apresentado algum tempo depois de o animal ter explorado a caixa experimental, ele apresenta as reações de dor ao choque elétrico, assim como as reações de medo após a apresentação do choque.

Esses resultados indicam que a reação de medo que se segue à apresentação de um estímulo nociceptivo é produzida por estímulos que ficaram associados ao estímulo doloroso. Dessa maneira, estímulos nociceptivos apresentam duas características: (1) têm a capacidade de ativar o sistema neural de dor e (2) podem produzir uma aprendizagem do tipo associativa, em que estímulos neutros que estiveram presentes no momento em que ocorreu o estímulo nociceptivo adquirem a capacidade de ativar a circuitaria neural relacionada com o medo.

Além das projeções para o tálamo, grande parte das informações dolorosas dirige-se para estruturas mais caudais do sistema nervoso central, localizadas no tronco encefálico, tais como a SCPD, o *locus ceruleus* (principal produtor de noradrenalina no cérebro) e os núcleos da rafe (principais produtores de serotonina no cérebro). Dentre estas estruturas, interessamos a SCPD. Ela está relacionada com respostas primitivas, mas altamente eficazes contra o estímulo nociceptivo. Estas respostas envolvem uma ativação comportamental que busca afastar a presença desse estímulo.

A ativação da SCPD produz também de uma série de reações fisiológicas mediadas pela área hipotalâmica. Ao contrário do sistema de medo, que regula a atividade do meio interno

mediante uma grande ativação do sistema hormonal, assim como uma interação entre o sistema autônomo simpático e parassimpático, as reações fisiológicas a estímulos nociceptivos são basicamente mediadas pelo sistema nervoso simpático (Graeff e cols., 2005). Como discutido anteriormente, essas reações são controladas através do HL, que envia projeções para a coluna lateral da medula espinal, produzindo uma intensa ativação fisiológica, especialmente dos sistemas respiratório e cardiovascular. O processamento dessas reações viscerais pelo NTS garante que elas possam ser reguladas através de projeções para o HDM. Além do mais, a consciência dessas reações se dá por meio de projeções do NTS para o córtex insular, que por sua vez envia projeções para o giro cingulado anterior, a mesma região envolvida nos aspectos afetivos a um estímulo doloroso.

A ORIGEM DO TRANSTORNO DO PÂNICO

É possível que os ataques de pânico estejam relacionados com uma ativação patológica de determinados circuitos relacionados com o processamento de estímulos dolorosos na ausência de qualquer estímulo nociceptivo. De fato, o psicólogo clínico americano David Barlow refere-se ao ataque de pânico como uma espécie de “alarme falso”, no sentido de que não existe um estímulo externo responsável pela origem da reação de defesa, em oposição a outros transtornos de ansiedade em que, por mais inofensivo que possa ser, existe sempre um estímulo específico responsável pela origem dos sintomas de ansiedade (Barlow, 1997).

A estimulação da SCPD em seres humanos produz efeitos muito parecidos com os sintomas presentes durante um ataque de pânico (Tabela 11.3). Assim, é muito provável que esta área esteja comprometida na origem dos ataques de pânico. Neste caso, a SCPD, bem como áreas hipotalâmicas responsáveis pelo controle do sistema nervoso autônomo, acionariam uma série de respostas fisiológicas que eventualmente seriam processadas pelo giro cingulado anterior na ausência de qualquer estímulo externo que justificasse essas intensas reações autonômicas.

Deve-se deixar claro que o ataque de pânico é apenas um dos elementos que compõem o transtorno do pânico. Além do ataque de pânico, o transtorno do pânico caracteriza-se também pela presença de sinais de ansiedade ante a estímulos ou situações que ficaram associadas com a ocorrência do ataque de pânico. Neste sentido, o neurocientista brasileiro Marcus Brandão demonstrou que a estimulação repetida da SCPD em animais pode ficar associada ao contexto em que ocorreram as estimulações cerebrais. Um dos aspectos importantes dessa forma de aprendizagem é a ocorrência de associações entre os estímulos contextuais e a estimulação elétrica da SCPD de forma muito lenta, inclusive alguns animais podiam não apresentar essa forma de aprendizagem (Castilho e Brandão, 2001).

Este é exatamente o padrão que se observa com pacientes que apresentam ataques de pânico. Uns desenvolvem formas severas de ansiedade, chegando mesmo a se sentirem impossibilitados de sair de casa, caracterizando o transtorno de pânico com agorafobia. Em outros casos, a aprendizagem associativa é tão fraca que esses pacientes com ataques de pânico jamais chegam a desenvolver o transtorno de pânico propriamente dito.

A consciência e a forma pelas quais as reações autonômicas são interpretadas pelo córtex insular e o giro cingulado anterior parecem ser variáveis importantes na origem e no curso do transtorno do pânico. Nesse sentido, os psicólogos clínicos americanos Steven Reiss e

Richard McNally desenvolveram o conceito de sensibilidade à ansiedade para tentar explicar o porquê da grande variabilidade entre o ataque de pânico em si e o desenvolvimento ou não do transtorno do pânico (Reiss e McNally, 1985). O conceito de sensibilidade à ansiedade está relacionado com a capacidade que as pessoas têm de detectar as reações autonômicas presentes em uma situação de perigo. De acordo com esses dois psicólogos, existem pessoas mais sensíveis a reações autonômicas – maior sensibilidade à ansiedade – interpretando-as como algo desastroso. Neste caso, essas pessoas teriam uma maior probabilidade de desenvolver o transtorno de ansiedade após passarem pela experiência do ataque de pânico. Por exemplo, uma pessoa com alta sensibilidade aos sintomas autonômicos da ansiedade deverá apresentar maior propensão para interpretar determinadas reações autonômicas, tais como palpitações, tonturas, náusea e sudorese, como sinais de processo altamente patológico, em oposição a uma outra pessoa que é menos sensível a esses sintomas de ansiedade. Dessa forma, ataque e transtorno do pânico, embora intimamente relacionados, são fenômenos distintos. O ataque de pânico parece ser consequência de um mau funcionamento de circuitos neurais relacionados com o processamento de estímulos dolorosos, enquanto o transtorno do pânico envolve, além do ataque de pânico, circuitos relacionados com sistemas neurais de ansiedade descritos na Figura 11.2.

INTERVENÇÕES FARMACOLÓGICAS NA ANSIEDADE E NO PÂNICO

A intervenção farmacológica mais empregada para lidar com os sintomas da ansiedade são as drogas ansiolíticas. Os primeiros agentes ansiolíticos utilizados no controle da ansiedade foram os barbitúricos, tais como o fenobarbital, o amobarbital, o pentobarbital e o secobarbital, que no início do século XX começaram a ser empregados no controle da ansiedade. Efeitos colaterais relacionados com sonolência, sedação e alta dependência motivaram a busca de outros ansiolíticos mais eficazes. No início dos anos 1960 foram introduzidos os benzodiazepínicos, como o clordiazepóxido, o diazepam, o bromazepam, o clobazam, o clorazepam, o estazolam, o flunitrazepam, o flurazepam, o lorazepam, ou o nitrazepam, cuja grande eficácia, aliada à baixa toxicidade e à menor capacidade de produzir dependência, fez com que fossem adotados como drogas de escolha para o tratamento dos sintomas da ansiedade.

A ação farmacológica dos barbitúricos e benzodiazepínicos envolve um complexo molecular que contém o receptor do ácido gama-aminobutírico (GABA) acoplado a um canal de cloro e associado a um receptor benzodiazepínico. O GABA é o principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central. A liberação de GABA ativa um subtipo específico de receptor (GABA_A), resultando na abertura dos canais de cloro e no consequente aumento do influxo desses íons.

Recentemente, drogas relacionadas à redução da atividade serotoninérgica (5-HT) têm sido também utilizadas no tratamento de sintomas de ansiedade. Dentre estas drogas, destaca-se a buspirona que, embora seja um agonista serotoninérgico, atua no auto-receptor 5-HT_{1A}, que quando estimulado, leva a uma redução da transmissão da serotonina. Nesse sentido, o efeito terapêutico da buspirona leva de 2 a 3 semanas para tornar-se evidente. Este período parece estar relacionado com a redução da atividade serotoninérgica graças à contínua estimulação do auto-receptor 5-HT_{1A}.

O tratamento do transtorno do pânico parece ser resistente à ação de agentes ansiolíticos. Na verdade, benzodiazepínicos com alta potência, como o alprazolam e o clonazepam, quan-

do utilizados em altas doses, podem ser extremamente úteis para lidar com aspectos ansiosos presentes na fase aguda do transtorno do pânico. Neste caso, as altas doses podem produzir efeitos indesejáveis, como sonolência, ataxia e prejuízo da memória.

Como discutido anteriormente, o tratamento farmacológico do transtorno do pânico está associado aos trabalhos pioneiros de Donald Klein, que no início da década de 1960 demonstrou que a imipramina, um antidepressivo tricíclico inibidor da recaptação de noradrenalina e serotonina, era capaz de aliviar a ocorrência de ataques de pânico (Klein e Fink, 1962). Os antidepressivos tricíclicos, como a amitriptilina, a clomipramina ou a nortriptilina, foram os primeiros medicamentos a ser utilizados no tratamento do transtorno do pânico. Posteriormente, verificou-se também que os inibidores antidepressivos mais antigos, capazes de inibir a monoaminoxidase, como a fenelzina, a nialamida, a tranilcipromina e a isocarboxazida, também eram eficazes no tratamento do transtorno do pânico (Sheenan, 1980; Schatzberg e cols., 1993). Atualmente, drogas antidepressivas relacionadas com a inibição seletiva da recaptação da serotonina (ISRS) como, por exemplo, a fluoxetina, a paroxetina e a sertalina, têm sido empregadas no tratamento do transtorno do pânico. Os ISRS têm em comum a capacidade de inibir a proteína responsável pelo transporte da serotonina de volta ao neurônio pré-sináptico, aumentando assim a atividade deste neurotransmissor na fenda sináptica.

Deve-se salientar que o emprego dos ISRS no tratamento do pânico, paradoxalmente, aumenta os sintomas de ansiedade. Este paradoxo tem sido esclarecido por meio de uma teoria desenvolvida pelo neurocientista brasileiro Frederico Graeff e o psiquiatra inglês William Deakin. De acordo com esta teoria (Deakin e Graeff, 1991), a estimulação de receptores serotoninérgicos na amígdala aumenta a sensibilidade do indivíduo a estímulos de perigo, produzindo assim um efeito ansiogênico. Desse modo, antagonistas serotoninérgicos, como a buspirona, tendem a reduzir a ansiedade. Por outro lado, a estimulação de receptores serotoninérgicos na SCPD reduz a ocorrência de ataques de pânico. Neste caso, agonistas serotoninérgicos têm a capacidade de reduzir a ocorrência de pânico, mas com um efeito colateral de aumentar a incidência de ansiedade, graças à atuação destes compostos em estruturas mais rostrais, como, por exemplo, a amígdala. É interessante notar que a solução desse paradoxo serotoninérgico está amparada no fato de que a ansiedade e o pânico não só constituem transtornos distintos, mantendo relações opostas.

INTERVENÇÕES PSICOLÓGICAS NA ANSIEDADE E NO PÂNICO

A área da psicologia clínica encontra-se atualmente em um rico processo de evolução, tanto em relação ao desenvolvimento de técnicas psicoterápicas como em seus pressupostos teóricos que sustentam uma determinada intervenção. Conseqüentemente, uma grande quantidade de abordagens psicoterápicas (cerca de 400) tem sido relatada na literatura especializada.

Grande parte das técnicas utilizadas para o tratamento dos sintomas de ansiedade envolve um processo de reflexão por parte do paciente em relação à sua disfunção emocional. A terapia cognitivo-comportamental, por exemplo, busca alterar o padrão de pensamento e crenças que esses pacientes apresentam frente a situações ansiosas. Além dessa reestruturação da atividade cognitiva, intervenções psicoterapêuticas de natureza cognitivo-comportamental buscam também desenvolver, no paciente, habilidades específicas capazes de lidar com essas situações ameaçadoras.

Embora calcadas em sistemas teóricos distintos, técnicas psicanalíticas levam o paciente a descobrir e compreender por que determinadas situações são interpretadas subjetivamente como ameaçadoras, fazendo com que ele possa desenvolver novas alternativas para lidar com essas situações. Finalmente, terapias humanistas existenciais, calcadas também em pressupostos teóricos distintos, utilizam técnicas semelhantes, no sentido de fazer com que o paciente possa refletir por que determinadas situações são interpretadas de forma ameaçadora.

É interessante notar que as técnicas psicoterápicas relacionadas com o tratamento da ansiedade visam a situações externas ao paciente. Por outro lado, intervenções psicoterápicas relacionadas com o transtorno do pânico têm como objetivo alterar o padrão de pensamento frente às reações fisiológicas que o paciente apresenta durante o ataque do pânico. Essas técnicas, denominadas exposição interoceptiva ou intenção paradoxal, consistem em produzir, em uma situação controlada, alguns dos sintomas fisiológicos associados ao ataque de pânico. Em seguida, o psicoterapeuta faz com que o paciente possa reinterpretar essas reações fisiológicas, alterando seus padrões de pensamento catastróficos, como, por exemplo, “eu vou morrer”, por interpretações mais apropriadas, como “estou tendo uma grande ativação fisiológica, mas isto já vai passar”. O objetivo dessa técnica é fazer com que o paciente possa lidar de forma adequada com essas reações autonômicas (Ito, 2001).

Como discutido anteriormente, a ocorrência do transtorno do pânico dificilmente se manifesta de forma exclusiva. Essas comorbidades, muitas vezes, estão associadas aos sintomas de ansiedade, especialmente a espaços abertos (agorafobia). Conseqüentemente, além de técnicas específicas relacionadas com o tratamento do ataque de pânico, é comum o emprego de técnicas específicas para o tratamento da ansiedade. Nesse sentido, o psicólogo clínico brasileiro Bernard Rangé desenvolveu um protocolo de tratamento para pacientes com transtorno de pânico envolvendo não só técnicas relacionadas com a diminuição de ataques de pânico, como também outras técnicas necessárias para lidar com a constante expectativa ansiosa que estes pacientes apresentam (Range, 2001).

Os efeitos psicoterapêuticos sobre os sintomas da ansiedade e do pânico parecem estar relacionados com estruturas corticais. Acredita-se que estas estruturas, além de serem mais recentes filogeneticamente, têm a capacidade de inibir a atividade de estruturas mais antigas relacionadas com reações de defesa exacerbadas que caracterizam o pânico e a ansiedade. Talvez a melhor demonstração experimental desse processo descendente relacionado com a inibição de disfunções emocionais através de estruturas corticais tenha advindo dos estudos desenvolvidos pelo neurocientista americano Joe LeDoux. LeDoux descobriu que ratos necessitam da amígdala, mas não do sistema cortical, para adquirir uma reação de medo a um estímulo sonoro previamente associado a um choque elétrico. Entretanto, sistemas corticais são fundamentais para que esta reação de medo ao som possa ser gradativamente extinta a partir da apresentação do estímulo sonoro na ausência do choque elétrico. Estes resultados permitem inferir que o tratamento psicoterapêutico de disfunções emocionais não altera o funcionamento de estruturas responsáveis pela origem da disfunção, mas sim mediante o fortalecimento de outras estruturas responsáveis por sua inibição (Morgan e LeDoux, 1995). Neste caso, pode-se imaginar que um determinado transtorno de ansiedade pode ficar latente após a recuperação por meio da psicoterapia, podendo, entretanto, reaparecer quando esses sistemas corticais perdem força, como, por exemplo, em situações em que o paciente enfrenta novas situações de estresse.

CONCLUSÕES

Diferentes sistemas de classificação de transtornos de ansiedade reconhecem que a ansiedade e o pânico, embora possam manifestar-se concomitantemente em um mesmo indivíduo, constituem fenômenos relativamente independentes. De fato, resultados obtidos em situações experimentais indicam que a ansiedade e o pânico podem ser induzidos separadamente em animais mediante a ativação de sistemas de defesa funcionais relacionados com o medo e com a dor, respectivamente. As características desses dois sistemas e suas relações com a ansiedade e com o pânico estão ilustradas na Tabela 11.4.

Os transtornos de ansiedade geralmente estão associados a sistemas neurais responsáveis por processamento, interpretação e reação a estímulos que indicam situações potenciais ou reais de perigo. Este capítulo propõe que o transtorno de ansiedade generalizada está associado ao sistema responsável pelo gerenciamento de estímulos potenciais de perigo que dão origem ao sentimento de medo, enquanto que a origem do ataque de pânico está relacionada a sistemas responsáveis pelo processamento de estímulos reais de perigo e que dão origem ao sentimento de dor.

O medo é um sistema filogeneticamente recente e envolve estruturas neurais mais rostrais do sistema nervoso central, como a amígdala e o hipocampo, assim como a ativação do sistema hipotalâmico-hipofisário-adrenal, responsável pela regulação da atividade hormonal. O mau funcionamento desses circuitos neurais pode levar à ocorrência de sintomas relacionados com a ansiedade. A dor está relacionada com sistemas filogeneticamente mais antigos e envolve estruturas mais caudais do sistema nervoso central, como a substância cinzenta periaquedutal. O mau funcionamento deste sistema pode levar à ocorrência de ataques de pânico. A experiência de um ataque de pânico pode levar ao desenvolvimento de outros transtornos ansiosos, e é exatamente isto que caracteriza o transtorno do pânico.

Tabela 11.4 Características dos dois sistemas funcionais de defesa (medo e dor) e suas respectivas relações com a ansiedade e o pânico

Características	Sistema funcional de defesa	
	Medo	Dor
Origem Filogenética	Recente	Antiga
Ativação	Estímulos distais-perigo potencial	Estímulos proximais-perigo real
Reação comportamental	Inibição	Ativação
Respostas autonômicas	Reduzida	Intensa
Respostas hormonais	Intensa	Reduzida
Manifestação patológica	Ansiedade	Pânico
Intervenção psicofarmacológica	Ansiolíticos-sistema gabaérgico	Antidepressivos-sistema serotoninérgico
Intervenção psicoterápicas	Restruturação da atividade cognitiva. Desenvolvimento de hábitos eficazes para lidar com situações ansiogênicas	Reinterpretação das reações fisiológicas que caracterizam o ataque de pânico. Alteração de padrões de pensamento catastrófico (sensibilidade à ansiedade)

A terapêutica farmacológica diferenciada entre o transtorno do pânico e o transtorno da ansiedade permitiu não só uma clara dissociação nosológica entre esses dois transtornos de ansiedade, como também corroborou a hipótese de que a ansiedade e o pânico mantêm uma relação inversamente proporcional. De fato, resultados do nosso laboratório indicam que a ansiedade pode inibir a ocorrência de ataques de pânico.

O sistema nervoso central parece estar organizado hierarquicamente. Estruturas neurais filogeneticamente mais recentes tendem a inibir estruturas filogeneticamente mais antigas. Nesse sentido, os sistemas corticais, por serem estruturas bem recentes no desenvolvimento das espécies, podem estar envolvidos nos efeitos produzidos pela psicoterapia. Além disso, esse processo de inibição de sistemas mais recentes sobre sistemas mais antigos pode também explicar o fato de que a ansiedade pode inibir a ocorrência do ataques de pânico, da mesma maneira que o medo pode inibir reações de dor.

Agradecimentos

Os autores desejam agradecer ao CNPq (processos números 305212/2006-0 e 305968/2006-8) pelos auxílios concedidos.

REFERÊNCIAS

-
- Adler CA, Craske MG, Barlow DH. Relaxation-induced panic (RIP): when resting isn't peaceful. *Integrat Psychiatry* 1987; 2:94-112.
- American Psychiatry Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder 4th edition, Text Revision*. Washington DC: American Psychiatry Association Press, 2000.
- Barlow DH. Cognitive-behavioral therapy for panic disorder: current status. *J Clin Psychiatry*. 1997; 58(Suppl 2):32-6.
- Basoglu M, Marks IM, Sengun SA prospective study of panic and anxiety in agoraphobia with panic disorder. *Br J Psychiatry* 1992 Jan; 160:57-64.
- Bouton ME, Mineka S, Barlow DH. A modern learning theory perspective on the etiology of panic disorder. *Psychol Rev* 2001; 108:4-32.
- Cannon WB. *Bodily Changes in Pain, Hunger, Fear and Rage*. 1 e 2 eds. New York: D. Appleton, 1915, 1929.
- Cassano GB, Perugi G, McNair DM. Panic disorder: review of the empirical and rational basis of pharmacological treatment. *Pharmacopsychiatry* 1988; 21:157-65.
- Castilho VM, Brandao ML. Conditioned antinociception and freezing using electrical stimulation of the dorsal periaqueductal gray or inferior colliculus as unconditioned stimulus are differentially regulated by 5-HT_{2A} receptors in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2001 May; 155(2):154-62.
- Conti LH, Maciver CR, Ferkany JW, Abreu ME. Footshock-induced freezing behavior in rats as a model for assessing anxiolytics. *Psychopharmacology (Berl)* 1990; 102(4):492-7.
- Cruz APM, Landeira-Fernandez J. A ciência do medo e da dor. *Ciência Hoje* 2001; 174:16-23.
- Damásio AR. The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1996 Oct 29; 351(1346):1413-20.
- Deakin JWF, Graeff FG. 5-HT and mechanisms of defence. *J Psychopharmacol* 1991; 5:305-15.
- Eisenberger NI, Lieberman MD, Williams KD. Does rejection hurt? an fMRI study of social exclusion. *Science* 2003; 302:290-2.
- Eisenberger NI, Jarcho JM, Lieberman MD, Naliboff BD. An experimental study of shared sensitivity to physical pain and social rejection. *Pain* 2006; 15:132-8.
- Freud S. Neurastenia e neurose de angústia. In: *Edição Standard Brasileira das Obras Psicológicas Completas de Sigmund Freud*. Rio de Janeiro: Editora Imago, 1991.

- Gorman JM, Liebowitz MR, Fyer AJ *et al.* An open trial of fluoxetine in the treatment of panic attacks. *J Clin Psychopharmacol* 1987; 7:329-32.
- Graeff FG, Garcia-Leal C, Del-Ben CM, Guimaraes FS. Does the panic attack activate the hypothalamic-pituitary-adrenal axis? *An Acad Bras Cienc* 2005; 77:477-91.
- Gray JA. *Neuropsychology of Anxiety: An Enquiry into the Functions of the Septo-Hippocampal System*. Oxford Press, 2000.
- Ito LM, de Araujo LA, Tess VL *et al.* Self-exposure therapy for panic disorder with agoraphobia: randomised controlled study of external v. interoceptive self-exposure. *Br J Psychiatry* 2001 Apr; 178:331-6.
- James W. What is an emotion? *Mind* 1884; 19:188-205.
- Jenk F, Moreau JL, Martin JR. Dorsal periaqueductal gray-induced aversion as a simulation of panic anxiety: elements of face and predictive validity. *Psychiatry Research* 1995; 57:181-191.
- Klein DF, Fink M. Psychiatric reaction patterns to imipramine. *Am J Psychiatry* 1962; 119:432-438.
- Klein DF, Klein HM. The definition and psychopharmacology of spontaneous panic and phobia. In: Tyrer P (ed.) *Psychopharmacology of Anxiety*. Oxford: Oxford University Press, 1989:135-162.
- Kluver H, Bucy PC. "Psychic blindness" and other symptoms following bilateral temporal lobectomy in rhesus monkeys. *Am J Physiol* 1937; 119:352-3.
- Landeira-Fernandez J. Context and Pavlovian conditioning. *Braz J Med Biol Res* 1996 Feb; 29(2):149-73.
- Lange C. The mechanism of the emotions. In: E. Dunlap (ed.) *The Emotions*, Baltimore, Maryland, Williams & Wilkins, 1885.
- Langley JN. On the reaction of cells and of nerve-endings to certain poisons, chiefly as regards the reaction of striated muscle to nicotine and to curari. *J Physiol* 1905; 33:374-413.
- Liebowitz MR, Fyer AJ, Gorman JM *et al.* Lactate provocation of panic attacks. I. Clinical and behavioral findings. *Archives of General Psychiatry* 1984; 41:764-70.
- MacDonald G, Leary MR. Why does social exclusion hurt? The relationship between social and physical pain. *Psychol Rev* 2005; 131:202-23.
- Magierek V, Ramos PL, da Silveira-Filho NG, Nogueira RL, Landeira-Fernandez J. Context fear conditioning inhibits panic-like behavior elicited by electrical stimulation of dorsal periaqueductal gray. *Neuroreport* 2003 Aug 26; 14(12):1641-4.
- Mongeau R, Miller GA, Chiang E, Anderson DJ. Neural correlates of competing fear behaviors evoked by an innately aversive stimulus. *J Neurosci* 2003 May 1; 23(9):3855-68.
- Morgan MA, LeDoux JE. Differential contribution of dorsal and ventral medial prefrontal cortex to the acquisition and extinction of conditioned fear in rats. *Behav Neurosci* 1995 Aug; 109(4):681-8.
- Nashold Jr BS, Wilson WP, Slaughter DG. Sensations evoked by stimulation in the midbrain of man. *J Neurosurg* 1969; 30(1):14-24.
- Organização Mundial de Saúde. *Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10. Descrições Clínicas e Diretrizes Diagnósticas*. Porto Alegre: Artes Médicas, 1993.
- Price DD. Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science* 2000 Jun 9; 288(5472):1769-72.
- Rangé B. *Psicoterapias Cognitivo-comportamentais: Um Diálogo com a Psiquiatria*. Porto Alegre: Artmed Editora, 2001.
- Reiss S, McNally RJ. Expectancy model of fear. In: Reiss S, Bootzin RR (eds.). *Theoretical Issues in Behavior Therapy*. New York: Academic Press, 1985.
- Schenberg LC, Bittencourt AS, Sudre EC, Vargas LC. Modeling panic attacks. *Neuroscience Biobehavioral Review* 2001; 25(7-8):647.
- Selye H. A syndrome produced by diverse noxious agents. *Nature* 1936; 138:32.
- Targum SD, Marshall LE. Fenfluramine provocation of anxiety in patients with panic disorder. *Psychiatry Research* 1989; 28:295-306.
- Yerkes RM, Dodson JD. The relation of strength of stimulus to rapidity of habit-formation. *J Comparat Neurol Psychol* 1908; 18:459-82.