

Medo e ansiedade: Aspectos comportamentais e neuroanatômicos

Fear and anxiety: behavior and neuroanatomical aspects

Eduardo Ferreira de Carvalho-Netto¹

Resumo

O medo e a ansiedade são emoções que apresentam claro valor adaptativo, e que tem suas origens nas reações de defesa que os animais exibem em resposta a situações de ameaça à sobrevivência. A presente revisão descreveu evidências neuroanatômicas dos circuitos neurais que comandam as reações de defesa relacionadas ao medo e ansiedade. Dentre elas, o sistema cerebral aversivo (SCA), sistema inibitório comportamental (SIC), a integração de ambos, realizada inicialmente por Gray e McNaughton, posteriormente por McNaughton e Corr, seguido pelo circuito hipotalâmico de defesa. O último mencionado, proposto pelo grupo de pesquisa liderado pelo professor Newton Canteras, sugere um sistema de defesa único e integrado, envolvendo setores específicos do hipotálamo medial, da amígdala, do tálamo, da Matéria Cinzenta periaquedutal e do sistema septo-hipocampal, responsável pelos comportamentos defensivos relacionados ao medo (congelamento e fuga) e aqueles relativos à ansiedade (avaliação de risco).

Descritores: Medo, Ansiedade, Comportamento, Reação de fuga, Vias neurais

Abstract

Fear and anxiety are emotional states with high adaptive value that arise from defensive reactions displayed by animals in situation of threat or danger. Systematic analyses of the behavioral strategies displayed by laboratory rodents in different level of threat have been related to the fear and anxiety states. Neural systems research also indicates that

specific defensive behaviors can be anatomically differentiated. In fact, it was initially proposed two conceptual theories, the brain aversive system and the behavioral inhibition system seeking to define a specific set of brain structures responsible for both fear and anxiety related defensive behaviors. After that, Gray and McNaughton incorporated in a single defensive system, the two above propositions, and recently, McNaughton and Corr added other neural structures on this theoretician conception. In addition, current evidence suggests that neural network, including specific amygdalar, septo-hipocampal and periaqueductal gray sites, putatively involved in organizing fear and anxiety related defensive responses is centered around the medial hypothalamic defensive system. We present here a review of the behavioral and anatomical characteristics of the fear and anxiety states.

Keywords: Fear, Anxiety, Behavior, Escape reaction, Neural pathways

Introdução

O medo e a ansiedade são estados emocionais correlacionados, qualificados subjetivamente como não prazerosos e desagradáveis acompanhados por sentimentos de apreensão e insegurança e um conjunto de alterações comportamentais e psicofisiológicas (Nutt, 1990). Lader (1981) atribui como causa principal da ansiedade, a expectativa de um perigo iminente e indefinido, porém sem que uma ameaça real seja identificada ou, quando existente, é considerada pelos demais como desproporcional à intensidade da emoção. Graeff (1990) cita como uma das raízes principais da ansiedade o sentimento de medo, por ser encontrado praticamente em todas as espécies e que tem como função sinalizar e preparar o organismo para situações de ameaça ou perigo. A diferença entre os dois estados emocionais pode ser caracterizada em relação aos estímulos e/ou situações que os desencadeiam, de forma que o medo surgiria diante de situações claras e evidentes de ameaça e perigo, enquanto a ansiedade seria desencadeada por situações onde o perigo é apenas potencial, vago e incerto (Blanchard et al, 1990).

1. Departamento de Anatomia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo

Trabalho apresentado: III Jornada de Psicologia – Neurociências do Comportamento – promovida pelo Setor de Psicologia do CAISM/ISCMSP

Fontes de Auxílio: Apoio Financeiro: FAPESP(06/05122-3)

Endereço para correspondência: Eduardo Ferreira de Carvalho-Netto. Departamento de Anatomia – ICB/USP. Rua Prof. Lineu Prestes, 2415 – Cidade Universitária - 05508-900 – São Paulo – SP – Brasil - fone: 3091-8464 – efcnetto@usp.br

Contudo, quando nos referimos à ansiedade e ao medo, podemos considerá-los como estados emocionais essenciais dentro do repertório afetivo humano, uma vez que até determinado grau estas emoções podem favorecer o desempenho em tarefas de natureza motora e cognitiva. Dentro deste contexto, esses processos emocionais são vistos como fenômenos que apresentam claro valor adaptativo. Todavia, quando essas emoções superam níveis considerados de normalidade, comprometendo o desempenho individual nas atividades cotidianas, passam a ser consideradas patologias do sistema de defesa humano, sendo classificadas como transtornos de ansiedade (American Psychiatry Association, 1994).

Comportamento Defensivo

A investigação do comportamento defensivo em vários mamíferos (principalmente em roedores de laboratório: ratos e camundongos) tem contribuído de forma significativa para o entendimento das bases neurais relacionadas aos transtornos de ansiedade (Marks, 1987; Blanchard, Blanchard, 1988). A correlação das emoções humanas com as respostas comportamentais emitidas pelos animais tem sido feita com base na proposta evolutiva de Charles Darwin, publicada originalmente em 1872 em seu livro *The expression of the Emotions in Man and Animals*. Segundo Darwin, 1872 apud (Graeff, 1990; Panksepp, 1990; Graeff, Zangrossi, 2002), o homem, tendo os animais como seus ancestrais, compartilha com eles não só características físicas, mas também suas emoções básicas. De acordo com esta perspectiva, o medo e ansiedade são emoções que apresentam claro valor adaptativo, e que tem suas origens nas reações de defesa que os animais exibem em resposta a situações de ameaça que podem comprometer sua integridade física ou sobrevivência.

As estratégias defensivas utilizadas por animais de laboratório em diferentes níveis de ameaça têm sido relacionadas a diferentes estados emocionais (Blanchard, Blanchard, 1988; Gray, McNaughton, 2000; Graeff, Zangrossi, 2002). Exemplificando, os pesquisadores Robert e Caroline Blanchard da Universidade do Havaí, estudando as respostas defensivas de roedores em confronto com predadores (Blanchard, Blanchard, 1988; Blanchard et al, 1997), classificaram o tipo de estratégia defensiva adotada de acordo com o nível de ameaça, a saber: potencial, distal e proximal. No primeiro nível, as estratégias observadas são comportamentos exploratórios cautelosos e hesitantes, usando posturas e movimentos do corpo que possibilitam a aproximação e a investigação da possível ameaça, denominados de comportamentos de avaliação de risco. O segundo nível de defesa (distal) está asso-

ciado aos comportamentos de fuga e congelamento, onde o animal tenta escapar da situação de confronto com o predador, caso exista uma rota de saída no ambiente, ou permanece imóvel, no chamado estado de congelamento, caso a fuga não seja viável e/ou o predador mantenha ainda certa distância. Finalmente, no caso em que o predador está muito próximo ou em contato direto com o animal, os comportamentos observados são tentativas descontroladas e não direcionadas de fuga ou luta defensiva (postura de ameaça e mordidas no predador).

Na tentativa de diferenciar os comportamentos relacionados com ansiedade e medo, esses pesquisadores sugerem que quando o estímulo ou a situação ameaçadora é real, como a presença do predador, os comportamentos desencadeados (fuga e congelamento) seriam representativos de medo ou pânico, enquanto os representativos de ansiedade (avaliação de risco) seriam desencadeados por estímulos ou situações apenas potencialmente ameaçadoras como o odor do predador (Blanchard et al, 1993). A essa análise etoexperimental, Gray e McNaughton (2000) adicionaram componentes da teoria da aprendizagem, incluindo estímulos condicionados que sinalizam punição ou perda de recompensa (frustração) como eliciadores de ansiedade. Esses autores também realçam a importância da existência do conflito esquiva-aproximação e da direção da resposta para a distinção entre medo e ansiedade. Assim, quando a situação permite aproximação ao estímulo aversivo, caracterizando um conflito entre aproximação e evitação, os comportamentos observados (inibição comportamental e avaliação de risco) estariam relacionados à ansiedade. Por outro lado, quando a situação oferece somente as estratégias de defesa do tipo esquiva ativa e fuga, os comportamentos estariam relacionados com o medo. Ainda, é importante ressaltar os efeitos farmacológicos na diferenciação do medo e da ansiedade. Em outras palavras, comportamentos relacionados ao estado de medo, tais como fuga e luta, são sensíveis a compostos panicolíticos clinicamente testados (ex: imipramina), enquanto aqueles relacionados à ansiedade (comportamentos de avaliação de risco) são sensíveis aos ansiolíticos clássicos, como os benzodiazepínicos (Gray, McNaughton, 2000; Blanchard et al, 2001).

Circuito Neural

Nas últimas décadas, vem ocorrendo um progresso significativo no conhecimento das estruturas e sistemas neuroanatômicos relacionados com os estados de medo e ansiedade. Grande parte desse conhecimento provém dos estudos clássicos da neurofisiologia - ablação, estimulação elétrica e estimulação química de

estruturas encefálicas. Os trabalhos pioneiros de Hess e seus seguidores (Hess, Brugger, 1943; Fernandez de Molina, Hunsperger, 1959) demonstraram que a estimulação elétrica de um contínuo formado pela matéria cinzenta que margeia o terceiro ventrículo, no nível do hipotálamo, e se estende caudalmente à área que circunda o aqueduto do mesencéfalo (matéria cinzenta periaquedutal - MCP), desencadeia reações de defesa bem estruturadas em gatos, tais como de ameaça, luta e fuga, acompanhadas de manifestações neurovegetativas. Verificaram ainda, que a estimulação da amígdala (AM), estrutura situada sob o córtex temporal e ligada ao hipotálamo por densas vias nervosas, produzia reações de defesa afetiva, perdurando após a cessação do estímulo.

Diante dessas evidências experimentais, juntamente com estudos adicionais, o grupo de pesquisa liderado pelo professor Frederico Graeff (1981) propôs que o hipotálamo medial, a AM e a MCP, um conjunto de estruturas longitudinalmente organizadas e reciprocamente interconectadas, representariam o principal substrato neural para expressão de alterações comportamentais e neurovegetativas em resposta a estímulos aversivos. Esse conjunto foi denominado de sistema cerebral aversivo (SCA).

Quase simultaneamente, os dados experimentais oriundos do laboratório de pesquisa do psicólogo inglês Jeffrey Gray, que apontavam a participação do sistema septo-hipocampal no comportamento defensivo, foram publicados no livro intitulado *Neuropsychology of Anxiety* (1982). De acordo com Gray (1982), o sistema septo-hipocampal seria o principal substrato do sistema de inibição comportamental (SIC). Este sistema responderia a sinais condicionados de punição, estímulos de perigos inatos ou situações novas e sinais de frustração condicionada através da inibição de qualquer comportamento que estivesse sendo realizado pelo animal juntamente com aumento do nível de vigilância e da atenção. Posteriormente, Gray e McNaughton (2000) publicaram a segunda edição do livro *Neuropsychology of Anxiety*, procurando integrar o construto do SIC com o do SCA. Algumas importantes mudanças conceituais foram incluídas nesta última formulação. Dentre elas, a função principal do sistema septo-hipocampal passou a ser detectar os conflitos entre tendências de aproximação e afastamento da fonte de perigo. Em outras palavras, dois sistemas em paralelo seriam ativados, o “sistema cerebral de aproximação” (representado principalmente pelo estriado ventral e núcleo accumbens), incentivando a busca de satisfação das necessidades biológicas, como alimento e sexo, e o sistema cerebral aversivo, gerando tendências de esquiva ou fuga de fontes de perigo inatas ou aprendidas. Nesse caso, o sistema septo-hipocampal detectaria

ambas as tendências (aproximação e esquiva) e os comportamentos por ele ativados (inibição comportamental e avaliação de risco) seriam relacionados ao estado de ansiedade. Por outro lado, quando a fonte de ameaça não induz aproximação e pode ser evitada, as respostas comportamentais (ex. fuga e esquiva ativa) expressas para afastar o animal do estímulo aversivo, seriam relacionadas ao estado de medo.

Recentemente, McNaughton e Corr (2004) revisaram e expandiram os conceitos da teoria de Gray e McNaughton (2000) incluídos no livro *Neuropsychology of Anxiety*. Esses pesquisadores propõem que o conjunto de estruturas encefálicas envolvidas nos sistemas de defesa que modulam comportamentos relacionados ao medo e a ansiedade são entidades categoricamente distintas inter e intra-conectadas. Baseando-se no conceito de distância defensiva (Blanchard, Blanchard, 1988; Blanchard et al, 1993), postularam que as estruturas que comandam essas reações de defesa estão igualmente organizadas numa hierarquia funcional (do córtex pré-frontal a MCP), atuando de acordo com a distância em que se encontra a fonte de perigo, de modo que todas as estruturas envolvidas participam da modulação de todos os comportamentos. Exemplificando, os comportamentos defensivos relativos à ansiedade (ex. avaliação de risco) seriam organizados e expressos principalmente por estruturas prosencefálicas (ex. córtex pré-frontal, sistema septo-hipocampal e amígdala). No entanto, estruturas anatomicamente mais caudais e que conhecidamente estão envolvidas com as respostas de medo, como a MCP e o hipotálamo medial, também participariam sutilmente do controle comportamentos mais elaborados relacionados à ansiedade.

Adicionalmente, estudos conduzidos em nosso laboratório, utilizando técnicas de lesões neurais bem como mapeamento funcional, revelaram uma série de outros sítios neurais responsáveis pelas respostas de medo (Canteras et al, 1997; Martinez et al, 2008; Cezário et al, 2008). De fato, esses estudos delinearam a participação de setores específicos do hipotálamo medial (núcleo hipotalâmico anterior, núcleo ventromedial, parte dorsomedial e núcleo pré-mamilar dorsal), da amígdala (núcleo medial, basomedial e núcleo lateral), do tálamo (núcleo anteromedial ventral) e da matéria cinzenta periaquedutal (região dorsolateral) na integração e expressão de respostas de defesa em roedores expostos ao predador natural bem como ao contexto associado à ameaça predatória (Canteras et al, 1997; Martinez et al, 2008; Cezário et al, 2008). Em conjunto, esses dados experimentais apontam para um circuito neural comum responsável pela integração e expressão tanto das respostas defensivas exibidas diante do predador (fuga e congelamento) como aquelas relacionadas ao contexto

(avaliação de risco) (Cezário et al, 2008; Canteras, 2008).

Considerações finais

Em conjunto, as evidências apresentadas na presente revisão indicam que o medo e a ansiedade são estados emocionais qualitativamente distintos, diferenciados com base no comportamento e nos estímulos e/ou situações que os desencadeiam. De fato, evidências experimentais oriundas de estudos comportamentais em roedores têm sugerido que a resposta de avaliação de risco que esses animais apresentam frente a uma ameaça potencial e a resposta de fuga que exibem diante de um perigo proximal estão relacionadas à ansiedade e ao medo, respectivamente (Gray, McNaughton, 2000; Graeff, Zangrossi, 2002; Blanchard et al, 2003).

Com relação às vias neurais que comandam essas reações de defesa, evidências anteriores têm proposto circuitos neurais distintos responsáveis pela organização e expressão dessas respostas relacionadas ao medo e ansiedade (Gray e McNaughton, 2000). No entanto, um conjunto de estudos, utilizando técnicas anatômicas e modelo animal etologicamente fundamentado, apontam para um circuito neural único e integrado (para uma revisão ver Canteras, 2008). Centrado no sistema hipotalâmico de defesa e com intensas projeções (aférentes e eferentes) de sítios específicos da amígdala, tálamo, MCP e sistema septo-hipocampal, esse circuito neural parece crucial para integração e expressão de comportamentos defensivos exibidos diante do perigo proximal (exposição ao predador) e aqueles diante do perigo potencial (exposição ao contexto predatório), como para processamento de informações mnemônicas (Cezário et al, 2008; Canteras 2008).

Referências bibliográficas

American Psychiatry Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th ed. (DSMIII) Washington, D.C: American Psychiatry Association; 1994.
Blanchard RJ, Blanchard DC. Ethoexperimental approaches to the biology of emotion. *Ann Rev Psychol.* 1988; 39: 43-68.
Blanchard DC, Blanchard RJ, Rodgers RJ. Pharmacological and neural control of anti-predator defense in the rat. *Aggress Behav.* 1990; 16:165-75.
Blanchard RJ, Yudko EB, Rodgers RJ, Blanchard DC. Defense system psychopharmacology: an ethological approach to the pharmacology of fear and anxiety. *Behav Brain Res.* 1993; 58:155-65.
Blanchard RJ, Griebel G, Henrie JA, Blanchard DC. Differentiation

of anxiolytic and panicolytic drugs by effects on rat and mouse defense test batteries. *Neurosci Biobehav Rev.* 1997; 21:783-9.

Blanchard DC, Griebel G, Blanchard RJ. Mouse defensive behaviors: pharmacological and behavioral assays for anxiety and panic. *Neurosci Biobehav Rev.* 2001; 25:205-18.

Canteras NS, Chiavegatto S, Ribeiro do Valle LE, Swanson LW. Severe reduction of defensive behavior to predator by discrete hypothalamic chemical lesions. *Brain Res Bull.* 1997; 44:297-305.

Canteras NS. Neural systems activated in response to predators and partial predator stimuli. In: Blanchard DC, Blanchard RJ, Griebel G, Nutt D, editors. *Handbook of anxiety and fear.* Amsterdam: Academic Press; 2008. p.124-40.

Cezário AF, Ribeiro-Barbosa ER, Baldo MVC, Canteras NS. Hypothalamic sites responding to predator threats: the role of the dorsal premammillary nucleus in unconditioned and conditioned anti-predatory defensive behavior. *Eur J Neurosci.* 2008; 28:1003-15.

Fernandez de Molina A, Hunsperger RW. Central representation of affective reactions in forebrain and brain stem: electrical stimulation of amygdala, stria terminalis, and adjacent structures. *J Physiol.* 1959; 145:251-65.

Graeff FG. Minor tranquilizers and brain defense system. *Braz J Med Biol Res.* 1981; 14:239-65.

Graeff FG. Brain defence systems and anxiety. In: Roth M, Burrows GD, Noyes R, editors. *Handbook of anxiety.* Amsterdam: Elsevier Science Publishers; 1990. p. 307-54. (v.3: The neurobiology of anxiety)

Graeff FG. Neuroanatomy and neurotransmitter regulation of defensive behaviors and related emotions in mammals. *Braz J Med Biol Res.* 1994; 27:811-29.

Graeff FG, Zangrossi JR H. Animal models of anxiety. In: D'Haenen, Den Boer JA, Willer P, editors. *Biological psychiatry.* New York: John Wiley & Sons; 2002. p.1-15.

Gray JA. The neuropsychology of anxiety: an enquiry into the functions of the septo-hippocampal system. London: University Press; 1982.

Gray JA, McNaughton N. The neuropsychology of anxiety: an enquiry into the functions of the septo-hippocampal system. 2th ed. Oxford University Press: London; 2000.

Hess WR, Brugger M. Das subkortikale Zentrum den affektiven Abwehrreaktion. *Acta Helv Physiol.* 1943; 1:33-52.

Lader MH. Clinical anxiety and the benzodiazepines. In: Palmer GC, editors. *Neuropharmacology of central nervous system and behavioral disorders.* New York: Academic Press; 1981. p. 225-41.

Marks IM. Fears, phobia and rituals: panic, anxiety and their disorders. Oxford University Press: New York, 1987.

Martinez RC, Carvalho-Netto EF, Amaral VC, Nunes-de-Souza RL, Canteras NS. Investigation of the hypothalamic defensive system in the mouse. *Behav Brain Res.* 2008; 185-90.

McNaughton N, Corr PJ. A two-dimensional neuropsychology of defense: fear/anxiety and defensive distance. *Neurosci Biobehav Rev.* 2004; 28:285-305.

Nutt DJ. The pharmacology of human anxiety. *Pharmacol Ther.* 1990; 47:233-66.

Panksepp J. The psychoneurology of fear: evolutionary perspectives and the role of animal models in understanding human anxiety. In: Burrows GD, Roth M, Noyes R Jr, editors. *Handbook of anxiety.* Amsterdam: Elsevier Science Publishers; 1990. v.3, p. 3-58, 1990. (v.3: The neurobiology of anxiety)

Trabalho recebido: 12/12/2008

Trabalho aprovado: 09/04/2009