

Neurobiologia dos transtornos de ansiedade

J. Landeira-Fernandez

Doenças mentais são doenças cerebrais.

Wilhelm Griesinger (1817-1868)

INTRODUÇÃO

Durante muito tempo acreditou-se que cérebro e mente teriam características distintas. De acordo com essa perspectiva, denominada dualista, o cérebro seria formado por matéria, enquanto a mente não teria um substrato material. A perspectiva dualista atingiu seu ápice na metade do século XX, com a revolução psicofarmacológica. Embora o uso clínico de substâncias químicas tenha agregado grande valor ao tratamento dos transtornos mentais, criou-se uma polarização entre uma intervenção farmacológica e outra psicológica, fortalecendo assim a perspectiva dualista. De um lado, a psiquiatria biológica restringiu-se à prescrição farmacológica, partindo do princípio de que os efeitos das drogas psicotrópicas no tecido neural ocorreriam independentemente de fatores subjetivos associados à emoção, à cognição e a aspectos sociais de seus pacientes. Por outro lado, a psicologia clínica passou a adotar posturas cada vez mais mentalistas, partindo do princípio de que os efeitos da psicoterapia ocorreriam na ausência de qualquer mecanismo biológico.

Esse quadro começou a mudar de forma consistente apenas no final do século XX, quando evidências clínicas e experimentais – empregando técnicas de neuroimagem funcional – indicaram de forma clara que intervenções psicoterapêuticas atuam no tecido neural, produzindo alterações no padrão de comunicação sináptica semelhantes às

produzidas por tratamentos farmacológicos (ver Callegaro e Landeira-Fernandez, 2007, para uma revisão). Essas evidências colocaram o debate filosófico “mente x cérebro” em outra dimensão e apoiaram a perspectiva monista, segundo a qual mente e cérebro são indistinguíveis, representando assim um único sistema. Portanto, a distinção qualitativa entre mente e cérebro parece ser enganosa. O sistema nervoso central não só é o local responsável pela etiologia dos transtornos mentais, mas também o substrato onde intervenções psicológicas e farmacológicas exercem seus efeitos. Por essa razão, o estudo dos mecanismos neurais associados a essas patologias deve ser uma tarefa comum a todos os profissionais que trabalham na área da saúde mental.

O presente capítulo discute alguns dos mecanismos neurais envolvidos nos transtornos de ansiedade. O ponto de partida para o estudo de tais mecanismos é a teoria da seleção natural proposta por Charles Darwin (1809-1882). Em seu livro *As expressões das emoções no homem e nos animais*, publicado em 1872, Darwin estendeu sua teoria da seleção natural para processos emocionais, propondo que certas características presentes nos seres vivos são selecionadas e preservadas ao longo de várias gerações porque apresentam vantagens adaptativas, no sentido de criar mais descendentes com capacidade de atingir a idade adulta e deixar descendentes férteis. Nesse livro, Darwin também demonstrou





que as expressões comportamentais de várias emoções, inclusive aquelas relacionadas com reações de defesa, são comuns a seres humanos e outros animais.

Para que essas reações de defesa possam ser acionadas adequadamente, sistemas perceptuais devem localizar a presença de perigo real ou em potencial no meio externo. De fato, vários estímulos podem ser detectados facilmente, graças a suas características naturalmente aversivas. Entretanto, as situações de perigo são, em grande parte, ambíguas, de tal forma que duas classes de erros podem ocorrer: falso positivo (ou seja, a ocorrência de uma resposta na ausência de uma situação de perigo) ou falso negativo (ou seja, a não apresentação de uma resposta de defesa quando existe uma situação de perigo).

Erros do tipo falso positivo representam um gasto desnecessário de recursos, uma vez que reações de defesa ocorrem em situações em que não existe perigo. Por outro lado, erros do tipo falso negativo são potencialmente letais, uma vez que deixar de apresentar uma resposta de defesa quando de fato existe uma situação de perigo pode resultar em morte. Dessa forma, privilegiar a ocorrência de falsos positivos representa uma grande vantagem evolutiva. Entretanto, a exacerbação desse tipo de erro pode levar a processos patológicos relacionados com os transtornos de ansiedade. Esse aspecto de aparente zelo evolutivo (a conservação em excesso da ativação dessas respostas de defesa com alto valor adaptativo) constitui uma das principais razões para o fato de os transtornos de ansiedade estarem entre as patologias mentais de maior incidência, alcançando uma prevalência de cerca de 30% na população geral.

DEFINIÇÕES

De acordo com essa perspectiva evolucionista, transtornos de ansiedade refletem falhas no funcionamento de circuitos neurais responsáveis por detectar, organizar e expressar um conjunto de reações de defesa. O caráter

filogenético desses circuitos possibilita que sejam estudados de forma experimental em diversas espécies animais, com resultados aplicáveis ao ser humano. De fato, existem mais modelos animais para se estudar transtornos de ansiedade do que para qualquer outro distúrbio mental.

Além de detectar e expressar reações de defesa, a ativação desses circuitos neurais produz também estados subjetivos que, ao contrário, só podem ser estudados em seres humanos. Tecnicamente, o medo diferencia-se da ansiedade pela presença de um estímulo externo que produz tal emoção. Pode-se então definir medo como uma emoção que faz parte de um sistema adaptativo que responde de forma adequada a estímulos de perigo. A ansiedade, por sua vez, caracteriza-se por seu aspecto patológico, uma vez que esse estado subjetivo decorre de um conjunto de reações ativadas na ausência de qualquer situação de perigo ou de uma ativação desproporcional em relação à situação que a provocou.

Os manuais de diagnóstico de transtornos mentais – tanto o DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000) quanto a CID-10 (World Health Organization, 1992) – definem diferentes transtornos de ansiedade por meio de critérios exclusivamente clínicos. Entre eles estão o transtorno de pânico com ou sem agorafobia, a agorafobia sem história de transtorno de pânico, a fobia social, a fobia específica, o transtorno obsessivo-compulsivo, o transtorno de estresse agudo, o transtorno de estresse pós-traumático e o transtorno de ansiedade generalizada. Embora existam aspectos específicos em cada um desses transtornos, todos eles envolvem pelo menos um conjunto de reações, representadas na Figura 5.1.

As reações comportamentais podem ser subdivididas em corporais ou faciais. Em primatas – humanos ou macacos – o medo ou a ansiedade podem ser identificados através das expressões faciais, enquanto em outros animais essas emoções são mais facilmente identificadas por intermédio da postura corporal. Em seres humanos, sinais de inquietação (como andar de um lado para



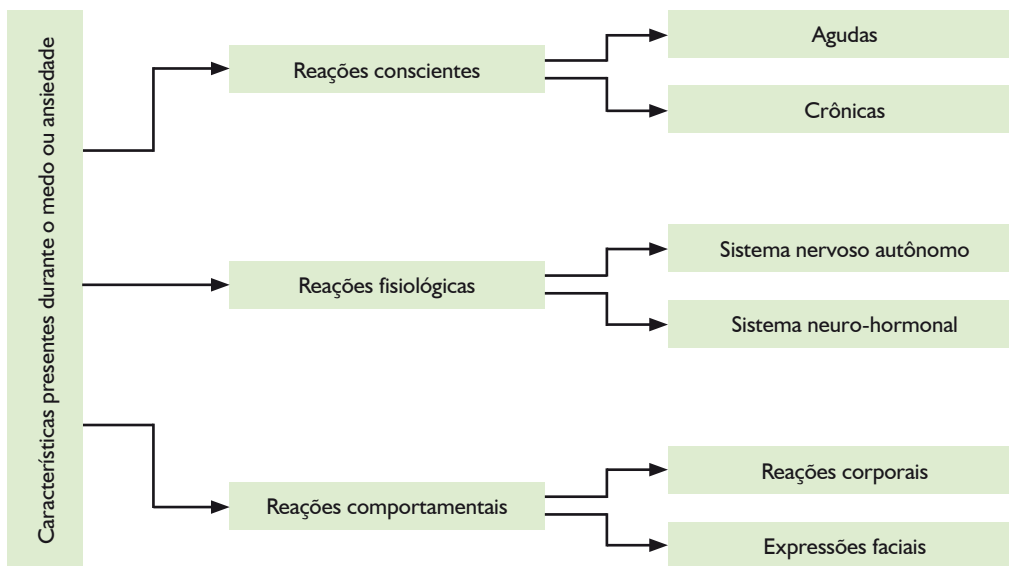


FIGURA 5.1

Conjunto de reações presentes durante o medo ou a ansiedade.

outro, movimentar as mãos, os pés e outras partes do corpo sem intenção aparente) ilustram também algumas das reações comportamentais que acompanham a ansiedade.

Reações fisiológicas, por sua vez, são mediadas pelo sistema nervoso autônomo ou pelo sistema hormonal. Sudorese emocional, palpitações, náuseas e sensação de vazio no estômago são exemplos de reações produzidas pelo sistema nervoso autônomo simpático. 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 reações fisiológicas 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.

Finalmente, o componente consciente diz respeito à nossa experiência subjetiva relacionada a uma sensação desagradável de apreensão ou tensão expectante, geralmente acompanhada de hipervigilância. Essas reações

podem ser agudas, como, por exemplo, no ataque de pânico ou na fobia, cuja experiência subjetiva, embora intensa, tem curta duração. A experiência subjetiva de medo e ansiedade pode também se manifestar de forma crônica, como, por exemplo, no transtorno de ansiedade generalizada, em que o indivíduo apresenta de forma contínua, ou na maioria dos dias, sensações vagas de apreensão e/ou preocupação excessivas, as quais dificilmente podem ser controladas, causando assim grande sofrimento. O aspecto crônico da experiência subjetiva de ansiedade geralmente apresenta uma alta comorbidade com depressão (Coutinho et al., 2010).

A distinção entre reações conscientes agudas ou crônicas serve também de parâmetro para balizar o conceito de ansiedade-estado e ansiedade-traço. Enquanto o estado de ansiedade reflete uma reação transitória diretamente relacionada a uma situação de adversidade que se apresenta em dado momento, o traço de ansiedade refere-se a um aspecto mais estável relacionado à propensão do indivíduo lidar com





maior ou menor ansiedade ao longo de sua vida (Cattell e Scheier, 1961). Nesse sentido, a ansiedade-traço pode, em certas condições, estar associada a um grupo de três transtornos da personalidade, conhecidos como transtorno da personalidade esquiva, obsessivo-compulsiva e dependente.

Vários estudos clínicos e experimentais, empregando seres humanos e modelos animais, com as mais diferentes metodologias e técnicas de pesquisa, vêm desvendando de maneira cada vez mais clara os mecanismos neurais subjacentes ao medo e à ansiedade. Antes de discutir esses mecanismos, é importante apresentar, mesmo que de forma breve, alguns eventos históricos que resultaram na concepção atual a respeito da neurobiologia dos transtornos de ansiedade.

O CONCEITO DE CIRCUITARIA NEURAL SUBJACENTE ÀS EMOÇÕES

Uma das principais controvérsias da neuropsicologia diz respeito à questão “estrutura x função”. Teorias localizacionistas partem do princípio de que o cérebro seria um órgão extremamente especializado. De acordo com essa perspectiva, estruturas neurais muito bem definidas (ou seja, áreas determinadas do cérebro) seriam responsáveis por funções mentais específicas. Teorias holistas ou antilocalizacionistas, por outro lado, negam tal possibilidade ao propor que as diversas funções mentais derivam de um funcionamento integrado e totalizado do cérebro. A visão mais atual sobre esse debate cria uma nova perspectiva. Ela parte do princípio de que funções mentais não estão associadas a estruturas específicas, mas sim à forma como diferentes estruturas estabelecem relações entre si, formando circuitos neurais relativamente bem definidos.

James Papez (1937) foi um dos primeiros pesquisadores a propor a ideia de que processos emocionais não estariam associados a determinadas estruturas neurais, mas sim a um conjunto de estruturas reci-

procamente relacionadas. Nesse circuito, conhecido hoje como “circuito de Papez”, informações sensoriais chegam até os núcleos anteriores do tálamo. O tálamo se projeta para o giro do cíngulo, que mantém conexões com o hipocampo, o qual, por sua vez, se projeta para o corpo mamilar, via fórnix, e o circuito se fecha por meio de projeções para os núcleos anteriores do tálamo através do trato mamilotálamico.

Paul MacLean (1949) observou que, além das descritas por Papez, outras estruturas – como, por exemplo, o complexo amigdalóide e a área septal – não apenas estavam envolvidas com a expressão de diferentes emoções, mas também se inter-relacionavam e mantinham projeções recíprocas com o circuito de Papez. MacLean deu a esse novo conjunto de estruturas interconectadas e relacionadas com a origem de diferentes emoções o nome de sistema límbico.

Wallace Nauta (1958) destacou que, no nível do tronco encefálico, um grupo de outras estruturas, como a substância cinzenta periaquedutal, o *locus caeruleus*, a área tegmental ventral, o núcleo tegmental dorsal, os núcleos da rafe, a formação reticular e o núcleo dorsal de Gudden, não só mostrava relações entre si, mas também mantinha conexões com o já referido sistema límbico. Nauta chamou esse outro conjunto de estruturas de área límbica mesencefálica. Além dessas estruturas localizadas no tronco encefálico, certas regiões corticais, em especial o córtex pré-frontal, também têm sido incluídas no sistema límbico, graças à sua capacidade de modular estados emocionais por meio de processos cognitivos. Dessa forma, o conceito de sistema límbico foi ampliado para abranger estruturas mais caudais do sistema nervoso central (associadas a comportamentos de defesa mais primitivos), bem como estruturas mais rostrais (relacionadas com funções cognitivas).

Entretanto, a ideia de um único circuito neural composto por várias estruturas relacionadas com diferentes emoções vem sendo substituída por outra perspectiva, que pressupõe a existência de um conjunto mais





restrito de estruturas neurais relacionado com padrões emocionais mais específicos. É exatamente nesse contexto que vêm sendo descobertos os circuitos neurais envolvidos com medo e ansiedade.

CIRCUITOS NEURAIS DO MEDO E DA ANSIEDADE

Graças a seu aspecto evolutivo, o cérebro humano apresenta vários circuitos neurais relacionados com a detecção de estímulos de perigo, bem como com a expressão de reações de defesa frente a esses estímulos. Circuitos neurais filogeneticamente mais antigos produzem reações de defesa mais intensas, em comparação com circuitos que envolvem estruturas filogeneticamente mais recentes. No primeiro caso estão estruturas localizadas no tronco encefálico, como a coluna dorsolateral da matéria cinzenta periaquedutal (MCPD), o *locus caeruleus* (principal produtor de noradrenalina) e os núcleos da rafe (principais produtores de serotonina). Entre essas estruturas, destaca-se a MCPD. Ela está relacionada com respostas primitivas, mas altamente eficazes, contra estímulos de perigo real. Projeções que descem da MCPD atingem a medula espinhal e acionam um conjunto de reações comportamentais, como correr e pular, geralmente precedidas por uma resposta de imobilidade denominada congelamento.

Várias evidências indicam que a origem do ataque de pânico pode estar relacionada à ativação patológica de circuitos neurais envolvendo a MCPD, produzindo uma espécie de “alarme falso”, no sentido de que não existe um estímulo externo responsável pela origem da reação de defesa. Em consonância com essa possibilidade, a estimulação elétrica da MCPD produz, em humanos, efeitos muito parecidos com os sintomas presentes em um ataque de pânico, como medo intenso ou terror, sentimento de morte iminente, acompanhado por taquicardia, hiperventilação, asfixia, hipertensão arterial, dores no peito, tontura e náusea (Nashold, Wilson e Slaughter, 1969).

As reações fisiológicas presentes durante um ataque de pânico estão relacionadas com projeções ascendentes que a MCPD envia para regiões do hipotálamo. Várias evidências indicam que, durante um ataque de pânico, são acionadas apenas reações autonômicas mediadas pelo sistema nervoso simpático (Graeff e Zangrossi, 2010).

Da MCPD partem também projeções ascendentes que atingem o complexo amigdalóide, epicentro da circuitaria neural responsável pela modulação de reações presentes no medo e na ansiedade. O complexo amigdalóide está localizado no lobo temporal de ambos os hemisférios cerebrais e pode ser subdividido em pelo menos doze sub-regiões ou núcleos, cada um deles relacionado com processos de natureza emocional específicos. Dois desses núcleos são particularmente importantes. O núcleo lateral representa a via de entrada, sendo responsável pelo processamento de estímulos do meio externo, enquanto o núcleo central representa a via de saída, sendo responsável pela ativação de reações motoras e fisiológicas frente a situações de perigo.

A ocorrência de vários ataques de pânico pode levar ao desenvolvimento do transtorno de pânico, cuja principal característica, além da presença de ataques de pânico, é a apreensão e preocupação persistente quanto à possibilidade de ter novos ataques de pânico. Projeções da MCPD para o núcleo lateral da amígdala participam desse mecanismo de ansiedade antecipatória. Mais ainda, o transtorno de pânico pode ser seguido ou não de agorafobia, medo intenso de estar em locais públicos (do grego, *ágora*, praça ou local público). Nesse caso, o paciente evita sair de casa em razão do medo de ter um novo ataque na ausência de alguém conhecido, afastando-se assim da vida social e profissional. Essa associação da agorafobia com o transtorno de pânico muito provavelmente está relacionada com o fato de que o complexo amigdalóide participa de processos de aprendizagem do tipo associativa com estímulos ambientais presentes antes da ocorrência de um estímulo aversivo. Essa aprendizagem ocorre graças à conver-





gência de estímulos neutros e aversivos que chegam até o núcleo lateral da amígdala.

O fato de o complexo amigdalóide ser uma estrutura importante do circuito neural relacionado com ansiedade antecipatória indica que essa estrutura participa de vários outros transtornos de ansiedade, como o transtorno de ansiedade generalizada, o transtorno do estresse pós-traumático e as mais diferentes formas de fobias. Uma maior sensibilidade do núcleo lateral da amígdala pode tornar a pessoa mais reativa a estímulos ambientais, reagindo de forma defensiva a situações que outras pessoas simplesmente ignoram. Nesse caso, o núcleo central da amígdala, sem apresentar qualquer tipo de comprometimento em seu funcionamento, é continuamente acionado por estímulos sem qualquer propriedade aversiva. Por outro lado, o núcleo lateral da amígdala pode estar funcionando de maneira adequada, mas o núcleo central da amígdala, na ausência de qualquer situação de perigo, apresenta uma atividade exageradamente alta. Portanto, o planejamento de intervenções psicoterapêuticas que visem o tratamento dessas patologias deve ser distinto, uma vez que, no primeiro caso, o paciente apresenta uma hipersensibilidade ao mundo externo, enquanto, no segundo caso, o paciente é altamente reativo, embora tenha consciência de que essas reações não estão associadas a qualquer estímulo de perigo do meio externo.

Projeções neurais do núcleo central da amígdala para a matéria cinzenta periaquedutal ventral dão origem a reações comportamentais relacionadas com a redução da atividade motora. Projeções do núcleo central da amígdala para o núcleo motor facial controlam determinadas expressões faciais. O núcleo central da amígdala envia também projeções descendentes para diferentes regiões hipotalâmicas, produzindo uma série de respostas fisiológicas. Essas reações podem ser divididas em duas grandes vias: uma de natureza rápida, relacionada com o sistema nervoso autônomo; a outra, mais lenta, relacionada com o sistema hormonal. Embora o hipotálamo participe tanto das

reações autonômicas quanto das hormonais, esses controles são operados por regiões distintas dessa estrutura neural. Como veremos em seguida, neurônios que formam o hipotálamo lateral regulam a atividade do sistema nervoso simpático, enquanto o hipotálamo paraventricular é responsável pelas reações hormonais.

A REGULAÇÃO DAS RESPOSTAS FISIOLÓGICAS PELA REGIÃO HIPOTALÂMICA

No início do século XX, John Newport Langley (1905), sugeriu uma divisão do sistema nervoso autônomo em simpático e parassimpático. Alguns anos mais tarde, Walter Cannon (1915) descobriu que situações de perigo são capazes de ativar o sistema nervoso simpático, por meio de uma reação que ficou conhecida como “reação de alarme”. Sabe-se hoje que o núcleo central da amígdala projeta-se para o hipotálamo lateral, e este, por sua vez, envia projeções até a coluna lateral da medula espinhal, produzindo uma intensa ativação fisiológica, principalmente dos sistemas respiratório e cardiovascular. Fibras nervosas enviam informações para praticamente todos os órgãos e glândulas localizadas em nosso corpo. A ativação do sistema nervoso simpático produz, por exemplo, aceleração dos batimentos do coração e aumento da pressão arterial. Provoca ainda a dilatação da pupila. No pulmão, determina a dilatação dos brônquios. No fígado, induz um aumento na liberação de glicose.

A regulação dessa atividade autonômica se dá por meio de um sistema de retroalimentação negativa. O núcleo do trato solitário é a primeira estação, no sistema nervoso central, a receber informações relacionadas com a atividade fisiológica do meio interno. A partir daí, o núcleo do trato solitário projeta-se para o hipotálamo dorso-medial (estrutura relacionada com a atividade parassimpática do sistema nervoso autônomo), e este, por sua vez, envia pro-





jeções intra-hipotalâmicas inibitórias para o hipotálamo lateral, produzindo assim uma redução dessa atividade.

Além do sistema nervoso autônomo, o sistema hormonal também participa da regulação da atividade fisiológica em resposta a situações de perigo. Trabalhos pioneiros realizados por Hans Selye (1935)¹ mostraram de forma clara que o hipotálamo exerce controle sobre essas reações hormonais. Sabe-se hoje, além disso, que o núcleo central da amígdala também envia projeções para o hipotálamo paraventricular que, por sua vez, envia outras à hipófise, glândula situada na base do cérebro. A hipófise reage liberando na corrente sanguínea o hormônio adreno-corticotrófico (*adrenal corticotrophic hormone* – ACTH), que chega até a porção cortical da glândula suprarrenal. Ali, o ACTH promove a liberação no sangue de cortisol (seres humanos) ou corticosterona (roedores). Esse sistema é chamado, por razões óbvias, de eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal.

Com o término da situação de perigo, os níveis dos hormônios no sangue tendem a voltar aos patamares básicos. Essa regulação também ocorre por meio de um sistema de retroalimentação negativa. Quando o hipocampo detecta a presença de altos níveis de glicocorticoides e outros hormônios esteroides no sangue, envia sinais inibitórios para o hipotálamo paraventricular. Com isso, a hipófise tende a restringir a liberação de ACTH e assim 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. Nesse caso, embora já não exista mais uma situação de perigo, as reações hormonais em cascata não cessam. É como se o sujeito estivesse constantemente se preparando para situações de perigo. Esse quadro caracteriza o aspecto crônico de vários transtornos de ansiedade, agravando uma

série de doenças (as chamadas doenças psicossomáticas), como úlceras gástricas, transtornos alimentares que geram certas formas de diabetes, psoríases, hipertensão arterial e distúrbios cardíacos.

O ASPECTO SUBJETIVO DO MEDO E DA ANSIEDADE

Além de participar da regulação de reações hormonais, o hipocampo também está envolvido com sistemas neurais que participam da formação das memórias que chegam até a consciência (memórias explícitas). O hipocampo, ao processar as reações hormonais, pode ativar sistemas de memória explícita com situações de perigo, por meio de projeções até áreas corticais superiores, como o córtex pré-frontal. Esses processos mnemônicos de longa duração podem produzir preocupações crônicas, persistentes e excessivas, sintomas que caracterizam vários transtornos de ansiedade, como, por exemplo, o transtorno de ansiedade generalizada.

Reações fisiológicas agudas, mediadas pelo sistema nervoso simpático, obedecem também à mesma sequência de eventos neurais. Depois que o núcleo hipotalâmico lateral dispara essas reações, o núcleo do trato solitário as processa. Esse núcleo projeta-se para o córtex insular, que por sua vez envia projeções para o giro cingulado anterior, onde se dão a consciência dessas reações e a experiência subjetiva de perigo. O processamento consciente dessas respostas fisiológicas de grande intensidade e não relacionadas a um estímulo externo de perigo é fundamental para o desenvolvimento do transtorno de pânico.

É interessante observar que, de acordo com essa circuitaria neural, o aspecto subjetivo associado à consciência do medo e da ansiedade é consequência, e não causa, de alterações fisiológicas do nosso corpo. Essa concepção acerca da consciência de uma emoção está em consonância com uma antiga teoria proposta, de forma independen-

¹ Ver capítulo 39 deste livro.





te, por William James (1884) e Carl Lange (1985). Atualmente, essa teoria vem sendo revitalizada por António Damásio (1986) sob o nome de “teoria do marcador somático”. De acordo com Damásio, a consciência de uma emoção (denominada “sentimento”) seria função do processamento dessas reações corporais associadas a processos de memória explícita que são mediados pelo hipocampo e suas projeções corticais.

A participação do hipocampo na evocação explícita de um evento aversivo diferencia-se da função do complexo amígdaloide, que leva a uma evocação desses eventos de forma independente de qualquer processo consciente (memória implícita). Uma dupla dissociação desses dois processos mnemônicos foi demonstrada por um estudo realizado por Damásio e colaboradores (Bechara, Tranel, Damásio, Adolphs, Rockland e Damásio, 1995). Nesse estudo, foram empregadas duas medidas para avaliar a aquisição de um condicionamento clássico de medo. A evocação consciente da associação entre um estímulo condicionado (EC, um estímulo visual) e um estímulo incondicionado (EI, um ruído forte) foi utilizada como uma medida da memória explícita. A mudança da resistência da pele na presença do EC foi utilizada como uma medida da memória implícita.

Os resultados indicaram que os sujeitos-controle adquiriram ambas as respostas. Pacientes que sofriam de amnésia anterógrada (incapacidade de criar novas memórias), devido a lesões bilaterais no hipocampo, apresentaram uma alteração na condutância elétrica da pele em resposta ao EC, mas não recordavam os episódios da aprendizagem associativa, ou seja, não eram capazes de relatar a associação entre o EC e o EI. Em contraste, pacientes que sofriam de uma doença rara, conhecida como Urbach-Wiethe, que envolve uma lesão bilateral no complexo amígdaloide e se caracteriza pela completa ausência de medo, foram capazes de lembrar conscientemente a relação entre EC-EI, mas não apresentaram qualquer modificação na condutância elétrica da pele quando expostas ao EC. Finalmente, os

pacientes com lesões tanto no hipocampo quanto na amígdala apresentaram prejuízos em ambas as medidas: de memória explícita e de memória implícita. Esses resultados ilustram de forma elegante que tanto o sistema hipocampal quanto o complexo amígdaloide participam da aprendizagem aversiva. Entretanto, apenas o hipocampo está associado à evocação consciente dos eventos aversivos envolvidos nessa forma de aprendizagem.

Estudos realizados por Joseph LeDoux (ver, por exemplo, LeDoux, 2000) indicaram também a existência de um circuito dependente e outro independente de processos conscientes durante o processamento e a expressão de comportamentos e reações fisiológicas de defesa a uma situação de perigo. Informações sensoriais do mundo externo chegam até o tálamo que, por sua vez, envia projeções para o núcleo lateral da amígdala. Essa é uma via rápida, na qual ocorre uma leitura rápida e tosca, mas conservadora, em relação à possível presença de perigo, desencadeando, por intermédio do núcleo central da amígdala, um conjunto de reações comportamentais e fisiológicas, como já discutido anteriormente. Do tálamo partem também projeções para os córtices sensoriais primários, uma via bem mais lenta, que permite uma análise consciente e mais refinada dos estímulos do meio externo. Em seguida, essas regiões corticais repassam essas informações para o complexo amígdaloide e, se a análise mais detalhada indicar que não existe perigo, as reações comportamentais e fisiológicas orquestradas pelo complexo amígdaloide são interrompidas.

RELAÇÕES ENTRE CIRCUITOS CORTICAIS E SUBCORTICAIS: ETIOLOGIA E TRATAMENTO DOS TRANSTORNOS DE ANSIEDADE

O equilíbrio entre esses dois circuitos – um capaz de acionar respostas de defesa de forma rápida na ausência de uma clara representação do mundo externo e outro mais





lento, mas com uma avaliação consciente e mais refinada desses estímulos – representa o aspecto funcional ou adaptativo desses sistemas, adquiridos ao longo de um processo de seleção natural. Falhas nesses sistemas estão associadas a quadros patológicos. Como já discutido anteriormente, prejuízos no funcionamento do complexo amigdalóide, envolvido na via rápida dessa circuitaria neural, podem produzir quadros de ansiedade antecipatória, disparando reações comportamentais e fisiológicas diante de estímulos que não justificam tais reações ou mesmo na ausência de um estímulo de perigo.

Além de falhas no complexo amigdalóide, transtornos de ansiedade podem também estar relacionados a um prejuízo no funcionamento de estruturas corticais que compõem a circuitaria neural responsável pelo processamento consciente de uma possível situação de perigo, bem como à forma como essas estruturas corticais se relacionam com áreas subcorticais que processam estímulos de perigo e respondem de forma mais rápida a estes. Estudos que empregaram técnicas de neuroimagem indicaram, por exemplo, que pacientes com preocupações excessivas e constantes ou obsessões (pensamentos persistentes e repetitivos que provocam ansiedade), diagnosticados respectivamente com transtorno de ansiedade generalizada e transtorno obsessivo-compulsivo, apresentaram uma ativação excessivamente alta no córtex pré-frontal (Berkowit et al., 2007). É possível que a hiperatividade do córtex pré-frontal nesses dois transtornos de ansiedade seja consequência de um comprometimento de regiões hipocámpais envolvidas em sistemas de retroalimentação negativa de reações hormonais a estímulos de perigo, assim como na evocação de memórias explícitas de natureza aversiva.

Mais ainda: o córtex pré-frontal, em seres humanos, está associado a uma fantástica capacidade reflexiva e de antecipar eventos futuros. Em consequência, uma atividade exageradamente alta nessa área pode produzir reações de ansiedade associadas a

preocupações excessivas e injustificadas de eventuais situações de perigo futuro, principal sintoma do transtorno de ansiedade generalizada.

Por outro lado, pacientes que apresentam intensos sentimentos de medo e pânico, como, por exemplo, no transtorno de pânico, na fobia social ou no transtorno do estresse pós-traumático, apresentam também uma baixa atividade no córtex pré-frontal, causando com isso uma falta de inibição do complexo amigdalóide (Berkowit et al., 2007). De fato, pacientes diagnosticados com transtorno de pânico e submetidos à terapia cognitivo-comportamental (TCC) apresentaram uma alta associação entre a melhora clínica e um aumento bilateral da atividade do córtex pré-frontal medial (Sakai et al., 2006).

A participação de estruturas corticais no tratamento, com técnicas psicoterapêuticas, de alguns transtornos de ansiedade foi também investigada em modelos animais. Em um desses estudos, Morgan e LeDoux (1995) demonstraram que ratos necessitavam do complexo amigdalóide, mas não de regiões corticais, para adquirir uma reação de medo a um estímulo sonoro previamente associado a um choque elétrico. Entretanto, estruturas corticais, especialmente aquelas localizadas na área pré-frontal, foram fundamentais para que essa reação de medo a um som pudesse ser gradativamente extinta por meio da apresentação do estímulo sonoro na ausência do choque elétrico. Esses resultados permitem inferir que técnicas de extinção utilizadas no tratamento de certos transtornos de ansiedade não alteram o funcionamento de estruturas responsáveis pela origem da disfunção. Tais modificações ocorreriam graças ao fortalecimento de outras estruturas responsáveis pela inibição da disfunção. Nesse caso, pode-se imaginar que um determinado transtorno de ansiedade pode ficar latente, mesmo após a remissão de seus sintomas, o que significa que pode reaparecer quando esses sistemas corticais inibitórios perderem força – por exemplo, nos momentos em que o paciente enfrentar novas situações de estresse.





A participação de estruturas corticais no processo psicoterapêutico dos transtornos de ansiedade merece atenção especial graças ao grande desenvolvimento dessas regiões cerebrais em seres humanos. Projeções que descem das áreas corticais para estruturas subcorticais certamente possibilitam que reações emocionais disfuncionais sejam inibidas por processos cognitivos. Dessa forma, reações fisiológicas podem ser moduladas por processos cognitivos por meio de conexões diretas entre a porção ventro-medial do córtex pré-frontal com o hipotálamo, tanto lateral quanto paraventricular. Finalmente, projeções entre a região medial do córtex pré-frontal e a MCPD indicam também que sistemas cognitivos podem exercer controle inibitório sobre reações intensas de defesa não adequadas, como aquelas observadas durante um ataque de pânico.

Deve-se notar que outros estudos com seres humanos, também com a utilização de técnicas de neuroimagem, demonstraram que a psicoterapia pode aliviar sintomas de ansiedade, atuando diretamente em estruturas subcorticais associadas à circuitaria do medo e da ansiedade. Pacientes diagnosticados com fobia social, por exemplo, apresentaram melhora clínica, bem como redução da atividade do complexo amigdalóide, após o tratamento com TCC (Furmark et al., 2002).

Embora existam poucos estudos dessa natureza, é possível que as alterações cerebrais produzidas pela psicoterapia estejam distribuídas em diversas estruturas integrantes desses circuitos neurais. Estudo que contou com a colaboração de pesquisadores brasileiros e americanos (Peres et al., 2007) confirmou tal possibilidade. Nesse estudo, técnicas cognitivo-comportamentais relacionadas com exposição e reestruturação cognitiva levaram à redução de sintomas em pacientes diagnosticados com transtornos do estresse pós-traumático, assim como ao aumento da atividade do córtex pré-frontal, em paralelo com a redução da atividade do complexo amigdalóide. Curiosamente, essas alterações no funcionamento de estruturas cerebrais produzidas pela intervenção psi-

coterapêutica foram observadas exclusivamente no hemisfério esquerdo.

Outro aspecto importante a respeito dos mecanismos neurais subjacentes à intervenção terapêutica nos transtornos de ansiedade é a demonstração de que a psicoterapia pode produzir alterações no funcionamento cerebral, da mesma forma que tratamentos farmacológicos. Por exemplo, tanto o citalopram (um inibidor seletivo da recaptação da serotonina) quanto a TCC levaram a uma melhora clínica em pacientes diagnosticados com fobia social, e ambos também reduziram a atividade de várias estruturas cerebrais que integram os circuitos neurais do medo e da ansiedade, como a matéria cinzenta periaquedutal, o complexo amigdalóide, o hipocampo e estruturas adjacentes (Furmark et al., 2002). No estudo já clássico realizado por Lewis Baxter e colaboradores (1992), observou-se que a fluoxetina (um inibidor seletivo da recaptação da serotonina), assim como a TCC, aliviaram os sintomas compulsivos (comportamentos repetitivos e intencionais, geralmente realizados em resposta a uma obsessão) em pacientes diagnosticados com transtorno obsessivo-compulsivo, e ambos também produziram uma redução da atividade do núcleo caudado.

Independentemente da discussão acerca das possíveis estruturas neurais sensíveis a tratamentos farmacológicos ou psicológicos, sabe-se que esses efeitos terapêuticos são mediados por sistemas de neurotransmissão. A seguir, são apresentados os mecanismos de ação de alguns desses tratamentos farmacológicos.

SISTEMAS DE NEUROTRANSMISSÃO E INTERVENÇÕES PSICOFARMACOLÓGICAS

Neurotransmissores são agentes químicos presentes no processo de comunicação sináptica. Eles permitem que estruturas cerebrais possam estabelecer conexões entre si,





formando circuitos neurais. A comunicação sináptica é um processo extremamente dinâmico, que possibilita ao sistema nervoso central expressar suas funções de forma plástica. Aprendizagem e memória são características intrínsecas do sistema nervoso, de tal forma que procedimentos relacionados com intervenções terapêuticas de qualquer natureza na área da saúde mental envolvem necessariamente processos de comunicação neural.

SISTEMAS GABAÉRGICOS

Drogas ansiolíticas representam a intervenção psicofarmacológica mais empregada para lidar com os sintomas da ansiedade. Os primeiros agentes ansiolíticos utilizados no controle da ansiedade foram os barbitúricos, como fenobarbital (Gardenal®, usado no tratamento da epilepsia), amobarbital (Amytal®), pentobarbital (Nembutal®) e secobarbital (Seconal®, Tuinal®), que no início do século XX começaram a ser empregados no controle da ansiedade. Entre os efeitos colaterais produzidos por essas substâncias estão sonolência e sedação. Em altas doses, elas podem provocar intoxicações graves e levar à morte, em razão da depressão de certos centros nervosos. Devido aos seus efeitos sedativos, os barbitúricos também são chamados de hipnóticos.

Os efeitos colaterais produzidos pelos barbitúricos motivaram a busca de novos e mais eficazes ansiolíticos. No início dos anos 1960, foram introduzidos no mercado os benzodiazepínicos, como clordizepóxido (Psicosedim®; Tensil®; Librium®), diazepam (Valium®; Diempax®; Calmocineto®), bromazepam (Lexotan®; Somalium®; Nervium®), clobazam (Frisium®; Urbanil®), clonazepam (Rivotril®), estazolam (Noc-tal®), flunitrazepam (Fluserin®), flurazepam (Dalmadorm®), lorazepam (Lorium®; Calmogenol®) ou nitrazepam (Morgadon®; Sonebon®; Sonotrat®), cuja grande eficácia, aliada à baixa toxicidade e à menor capacidade de produzir dependência, fizeram

com que esses compostos fossem adotados como as drogas de escolha para o tratamento dos sintomas presentes no transtorno de ansiedade generalizada.

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. O GABA é o principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central. A liberação do GABA ativa vários tipos de receptores, sendo os mais conhecidos GABA_A, GABA_B e GABA_C (Bormann, 2000). Entre esses receptores, o mais importante para o controle da ansiedade é o GABA_A, o qual, quando ativado pelo GABA, induz a abertura dos canais de cloro, levando a uma hiperpolarização da membrana pós-sináptica.

Os receptores GABA_A têm também sítios ligantes para outras substâncias, como barbitúricos, benzodiazepínicos e álcool, potencializando assim a resposta do GABA. Esses receptores estão distribuídos de forma extensa por todo o sistema nervoso central, exercendo assim influência em vários circuitos neurais. Estudos utilizando diversas técnicas de neuroimagem indicaram que receptores GABAérgicos em algumas regiões do encéfalo, incluindo o córtex pré-frontal, o complexo amigdalóide e o hipocampo, estão intimamente relacionados com os transtornos de ansiedade (Zezula et al., 1988). A ação ansiolítica dos benzodiazepínicos nessas regiões ocorre quando, ao se acoplarem a seu sítio ligante, permitem que o GABA tenha sua ação amplificada. O aumento da atividade GABAérgica produz uma hiperpolarização na membrana neural, dificultando assim a ativação desses neurônios.

SISTEMAS SEROTONÉRGICOS

Recentemente, drogas relacionadas com a neurotransmissão da serotonina, ou 5-hidroxitriptamina (5-HT), também têm sido utilizadas no tratamento de sintomas da ansiedade. Embora alterações em sis-





temas serotoninérgicos estejam claramente envolvidas em transtornos de ansiedade, o papel exato desse neurotransmissor na etiologia desses transtornos permanece ainda bastante controverso. A intrincada forma com que a 5-HT participa de sistemas responsáveis por aspectos saudáveis e patológicos relacionados com reações de defesa deve-se à complexidade de seus receptores. Já foram descritos sete tipos de receptores para a 5-HT, incluindo os receptores 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆ e 5-HT₇. O receptor 5-HT₁, por sua vez, apresenta cinco subtipos: 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E} e 5-HT_{1F}. O subtipo originalmente apontado como 5-HT_{1C} passou a fazer parte da família 5-HT₂ de receptores, que inclui 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} e 5-HT_{2C}. Finalmente, o receptor 5-HT₅ também apresenta dois subtipos, 5-HT_{5A} e 5-HT_{5B} (Zifa e Fillion, 1992). Entre esses receptores, o 5-HT₁, o 5-HT₂ e o 5-HT₃ são os que estão mais diretamente envolvidos com processos de ansiedade.

Os receptores 5-HT_{1A} são aqueles que apresentam uma maior distribuição pelo sistema nervoso central e podem apresentar uma atuação pré ou pós-sináptica. Os receptores que atuam a nível pré-sinápticos (também chamados de autorreceptores somatodendriticos, pelo fato de estarem localizados no corpo celular ou nos dendritos do neurônio) situam-se nos núcleos da rafe, enquanto os pós-sinápticos estão principalmente no hipocampo e no complexo amigdalóide (Hoyer, Hannon e Martin, 2002). Diversos estudos com modelos animais parecem indicar que a ativação dos autorreceptores 5HT_{1A} nos núcleos da rafe alivia a ansiedade, enquanto sua ativação nos receptores pós-sinápticos localizados no hipocampo e no complexo amigdalóide aumenta o estado de ansiedade (De Vry, 1995).

A buspirona (Ansienon®; Ansitec®; Brozepax®; Buspanil®; Buspar®) foi o primeiro ansiolítico seletivo de ação serotoninérgica a ser empregado na clínica psiquiátrica. Atua como um agonista para receptores 5-HT_{1A} em nível pré-sináptico, nos núcleos da rafe. A ativação desses autorreceptores pré-sinápticos diminui a quantidade de

5-HT em nível pós-sináptico. Dessa forma, o efeito terapêutico da buspirona no tratamento do transtorno da ansiedade generalizada pode estar relacionado com a redução da atividade serotoninérgica no hipocampo e no complexo amigdalóide.

Um aspecto paradoxal do emprego de agentes serotoninérgicos nos tratamentos de ansiedade está relacionado ao uso dessas substâncias no transtorno de pânico. Sabe-se que agentes ansiolíticos utilizados no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada não produzem qualquer efeito terapêutico se administrados quando ocorrem ataques de pânico. Na verdade, benzodiazepínicos com alta potência, como, por exemplo, alprazolam (Xanax®) e clonazepam (Rivotril®), quando utilizados em altas doses, podem ser extremamente úteis para lidar com reações intensas de ansiedade presentes durante o ataque de pânico. Entretanto, altas doses desses agentes podem produzir efeitos indesejáveis, como sonolência, ataxia e prejuízo da memória.

O emprego de agentes serotoninérgicos no tratamento do transtorno de pânico teve início com os trabalhos pioneiros de Donald Klein, que, no início da década de 1960, demonstrou uma melhora clínica em pacientes diagnosticados com transtorno de pânico após um longo tratamento (3 a 4 semanas) com imipramina (Tofranil®), um antidepressivo tricíclico inibidor da recaptação de noradrenalina e serotonina (Klein e Fink, 1962). Graças a esses estudos, antidepressivos tricíclicos como, por exemplo, amitriptilina (Tryptanol®; Limbitro®), clomipramina (Anafranil®) ou nortriptilina (Pamelor®) passaram a representar a medicação de escolha para o tratamento do transtorno de pânico. Posteriormente, verificou-se também que os inibidores antidepressivos mais antigos, capazes de inibir a monoaminoxidase, como fenelzina (Nardil®), nialamida (Niamid®), tranilcipromina (Stelapar®) e isocarboxazida (Marplon®), também eram eficazes no tratamento do transtorno de pânico. Atualmente, drogas antidepressivas relacionadas com a inibição seletiva da recaptação da serotonina (ISRS),





como, por exemplo, fluoxetina (Prozac®; Eufor®; Deplax®; Daforin®), citalopram (Cipramil®, Parmil®, Procimax®), paroxetina (Aropax®) e sertalina (Zoloft®), têm sido empregadas no tratamento do transtorno de pânico. Os ISRS's têm em comum a capacidade de inibir a proteína responsável pelo transporte da serotonina de volta ao neurônio pré-sináptico, aumentando assim a atividade desse neurotransmissor na fenda sináptica.

Deve-se notar que o emprego dos ISRS's no tratamento do transtorno de pânico paradoxalmente aumenta os sintomas de ansiedade. Esse paradoxo tem sido esclarecido por uma teoria desenvolvida pelo psiquiatra inglês William Deakin e pelo neurocientista brasileiro Frederico Graeff. De acordo com essa teoria (Deakin e Graeff, 1991), o transtorno de ansiedade generalizada está associado à grande ativação de 5-HT no complexo amigdalóide, enquanto a ocorrência de ataques de pânico é relacionada à redução desse neurotransmissor na MCPD. Portanto, agonistas serotoninérgicos, como, por exemplo, os ISRS's, têm a capacidade de reduzir a ocorrência de pânico, graças à ação que exercem na MCPD. Entretanto, esses mesmos agentes químicos podem induzir sintomas de ansiedade, graças ao aumento da atividade serotoninérgica no complexo amigdalóide.

É interessante notar que a solução desse paradoxo serotoninérgico pressupõe que ansiedade e ataques de pânico são sintomas qualitativamente distintos. A ansiedade, presente no transtorno de ansiedade, reflete uma disfunção que se manifesta de forma moderada e persistente, em oposição ao ataque de pânico, que se expressa de forma intensa e aguda e surge de modo completamente inesperado. A dissociação entre ansiedade e pânico pode também ser constatada farmacologicamente, uma vez que os ataques de pânico, mas não as reações de ansiedade, são resistentes ao tratamento com benzodiazepínicos.

Outra diferença importante entre pânico e ansiedade é o modo como o eixo

hipotalâmico-hipofisário-adrenal se comporta nessas duas condições. Situações capazes de produzir uma experiência subjetiva de ansiedade antecipatória, como aquelas presentes no transtorno de ansiedade generalizada, ativam o eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal. Por outro lado, ataques de pânico induzidos por agentes panicogênicos, como, por exemplo, a injeção de lactato de sódio e a inalação de CO₂, ou mesmo ataques de pânico naturais, são incapazes de acionar esse eixo (Graeff e Zangrossi, 2010). Esses resultados indicam que diferentes transtornos de ansiedade, definidos exclusivamente através de critérios clínicos, de fato refletem alterações em diferentes mecanismos neurobiológicos, não só em relação à circuitaria neural como também em relação a sistemas de neurotransmissão.

REFERÊNCIAS

- American Psychiatric Association (2002/2000). *DSM-IV-TR: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais* (4. ed. rev.). Porto Alegre: Artmed.
- Baxter, L. R., Schwartz, J. M., Bergman, K. S., Szuba, M. P., Guze, B. H., Mazziotta, J. C., et al. (1992). Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 49(9), 681-689.
- Bechara, A., Tranel, D., Damásio, H., Adolphs, R., Rockland, C., & Damásio, A. R. (1995). Double dissociation of conditioning and declarative knowledge relative to the amygdala and hippocampus in humans. *Science*, 269(5227), 1115-1118.
- Berkowitz, R. L., Coplan, J. D., Reddy, D. P., & Gorman, J. M. (2007). The human dimension: how the prefrontal cortex modulates the subcortical fear response. *Reviews in the Neurosciences*, 18(3-4), 191-207.
- Bormann, J. (2000). The "ABC" of GABA receptors. *Trends in Pharmacological Science*, 21(1):16-19
- Cannon, W. B. (1915). *Bodily changes in pain, hunger, fear and rage*. New York: D. Appleton.
- Callegaro, M. M., & Landeira-Fernandez, J. (2007) Pesquisas em neurociência e suas implicações na prática psicoterápica. In: Cordioli, A. V. (Org.).



- Psicoterapias abordagens atuais* (3. ed.) (p. 851-872). Porto Alegre: Artmed.
- Cattell, R. B., & Scheier I. H. (1961). *The meaning and measurement of neuroticism and anxiety*. New York: Ronald Press.
- Damáso, A. R. (1996). The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 351(1346), 1413-1420.
- Coutinho, F. C., Dias, G. P., Bevilacqua, M. C. N., Gardino, P. F., Rangé, B. P., & Nardi, A. E. (2010). Current concept of anxiety: implications from Darwin to the DSM-V for the diagnosis of generalized anxiety disorder. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 10(8), 1307-1320.
- Darwin, C. (1872/2000). *A expressão das emoções no homem e nos animais*. São Paulo: Companhia das Letras.
- De Vry, J. (1995). 5-HT_{1A} receptor agonists: recent developments and controversial issues. *Psychopharmacology*, 121(1), 1-26.
- Deakin, J. W. F., & Graeff, F. G. (1991). 5-HT and mechanisms of defence. *Journal of Psychopharmacology*, 5, 305-315.
- Furmark, T., Tillfors, M., Marteinsdottir, I., Fischer, H., Pissiota, A., Langstrom, B., et al. (2002). Common changes in cerebral blood flow in patients with social phobia treated with citalopram or cognitive-behavioral therapy. *Archives of General Psychiatry*, 59:425-433.
- Graeff, F. G., & Zangrossi, H. Jr. (2010). The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in anxiety and panic. *Psychology & Neuroscience*, 3, 3-8.
- Hoyer, D., Hannon, J., & Martin, G. (2002). Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 71, 533-554.
- James, W. (1884). What is an emotion? *Mind*, 19, 188-205.
- Klein, D.F., & Fink, M. (1962). Psychiatric reaction patterns to imipramine. *American Psychiatry*, 119, 432-438.
- Lange, C. (1885). The mechanism of the emotions. In: Dunlap, E. (Ed.). *The emotions*. Baltimore, Maryland: Williams & Wilkins.
- LeDoux, J. E. (2000). Emotion circuits in the brain. *Annual Reviews in the Neurosciences*, 23:155-184.
- MacLean, P.D. (1949). Psychosomatic disease and the visceral brain. Recent developments bearing on the Papez theory of emotion. *Psychosomatic Medicine*, 11, 338-353.
- Morgan, M. A., & LeDoux, J. E. (1995). Differential contribution of dorsal and ventral medial prefrontal cortex to the acquisition and extinction of conditioned fear in rats. *Behavior Neuroscience*, 109(4), 681-688.
- Nashold, B. S. Jr., Wilson, W. P., & Slaughter, D. G. (1969). Sensations evoked by stimulation in the mid-brain of man. *Journal of Neurosurgery*, 30, 14-24.
- Nauta, W. (1958). Hippocampal projections and related neural pathways to the mid - brain in the cat. *Brain*, 81, 319-340
- Papez, J. W. (1937). A proposed mechanism of emotion. *Archives of Neurology and Psychiatry*, 38, 725-743.
- Peres, J. F., Newberg, A. B., Mercante, J. P., Simão, M., Albuquerque, V. E., Peres, M. J. et al. (2007). Cerebral blood flow changes during retrieval of traumatic memories before and after psychotherapy: a SPECT study. *Psychological Medicine*, 37(10), 1481-1491.
- Sakai, Y., Kumano, H., Nishikawa, M., Sakano, Y., Kaiya, H., Imabayashi, E., et al. (2006). Changes in cerebral glucose utilization in patients with panic disorder treated with cognitive-behavioral therapy. *Neuroimage*, 33(1), 218-226.
- Selye, H. A. (1936). Syndrome produced by diverse noxious agents. *Nature*, 138, 32.
- ZeZula, J., Cortés, R., Probst, A., & Palacios, J. M. (1988). Benzodiazepine receptor sites in the human brain: autoradiographic mapping. *Neuroscience*, 25(3), 771-795.
- Zifa, E., & Fillion, G. (1992). 5-hydroxytryptamine receptors. *Pharmacological Reviews*, 44, 401-458.