

# Serotonina, matéria cinzenta periaquedutal e transtorno do pânico

## Serotonin, periaqueductal gray matter and panic disorder

Frederico G Graeff

Pós-Graduação em Saúde Mental. Departamento de Neurologia, Psiquiatria e Psicologia Médica. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, SP, Brasil

**Resumo** Este artigo é uma revisão de evidências experimentais e construtos teóricos que implicam a modulação do comportamento de defesa pela serotonina (5-HT), atuando na matéria cinzenta periaquedutal do mesencéfalo (MCP) no transtorno do pânico. Resultados obtidos com testes de conflito em animais de laboratório indicam que a 5-HT aumenta a ansiedade, enquanto que a estimulação aversiva da MCP aponta para um papel ansiolítico. Para resolver esta contradição, sugeriu-se que os estados emocionais determinados pelos dois paradigmas são diferentes. Testes de conflito gerariam ansiedade antecipatória, enquanto que a estimulação da MCP produziria medo de perigo iminente. Clinicamente, o primeiro estado estaria relacionado com o transtorno de ansiedade generalizada e o segundo, com o transtorno do pânico. Assim sendo, supõe-se que a 5-HT facilita a ansiedade, porém inibe o pânico. Esta hipótese tem sido testada por meio de um modelo animal de ansiedade e pânico, denominado labirinto em T-elevado, e de dois procedimentos experimentais que geram ansiedade, aplicados tanto em voluntários sadios como em pacientes de pânico. Em geral, os resultados obtidos até agora mostram que drogas que aumentam a ação da 5-HT elevam diferentes índices de ansiedade, enquanto reduzem índices de pânico. Portanto, as predições baseadas na hipótese em questão têm se cumprido. As principais implicações clínicas são as de que um déficit de 5-HT na MCP possa participar da fisiopatogenia do transtorno de pânico e que a intensificação da 5-HT na mesma região medeia a ação antipânico dos medicamentos antidepressivos.

**Descritores** Modelos animais de ansiedade. Ansiedade experimental humana. Modulação de comportamentos defensivos pela serotonina. Neurobiologia do transtorno do pânico.

**Abstract** *This article reviews experimental evidence and theoretical constructs that implicate serotonin (5-HT) modulation of defensive behavior within the midbrain periaqueductal gray matter(PAG) in panic disorder. Results obtained with conflict tests in experimental animals indicate that 5-HT enhances anxiety, whereas results with aversive stimulation of the dorsal PAG point to an anxiolytic role of 5-HT. To solve this contradiction, it has been suggested that the emotional states determined by the two paradigms are different. Conflict tests would generate anticipatory anxiety, whereas PAG stimulation would produce fear as evoked by proximal threat. Clinically, the former would be related to generalized anxiety while the latter to panic disorder. Thus, 5-HT is supposed to facilitate anxiety, but to inhibit panic. This hypothesis has been tested in the animal model of anxiety and panic named the elevated T-maze and in two procedures of human experimental anxiety applied to healthy volunteers or panic patients. Overall, the obtained results have shown that drugs that enhance 5-HT action increase different indexes of anxiety, but decrease indexes of panic. Drugs that impair 5-HT action had the opposite effects. Thus, so far the predictions derived from the above hypothesis have been fulfilled. The main clinical implications are that a 5-HT deficit in the PAG may participate in the pathophysiology of panic disorder and that an enhancement of 5-HT in the same region mediates the anti-panic action of antidepressant drugs.*

**Keywords** *Animal models of anxiety. Human experimental anxiety. Serotonin modulation of defense. Neurobiology of panic disorder.*

## Introdução

As primeiras evidências sobre o envolvimento da serotonina na ansiedade foram obtidas em animais de laboratório submetidos a testes de conflito. Neste modelo animal de ansiedade, um dado comportamento é ao mesmo tempo recompensado e punido, gerando um conflito do tipo aproximação *versus* esquiva. Por exemplo, um rato privado de alimento é treinado a apertar uma alavanca para acionar um comedouro, onde pode obter uma porção de alimento. Numa fase seguinte, o mesmo comportamento passa também a ser seguido pela apresentação de um choque elétrico desconfortável, aplicado nas patas do animal. Resulta desta punição uma redução na frequência com que o rato pressiona a alavanca. Os medicamentos ansiolíticos reduzem a supressão comportamental determinada pela punição de modo seletivo, sendo a potência no teste correlacionada com a potência clínica.

Verificou-se que drogas que reduzem a ação da 5-HT liberam o comportamento punido, enquanto as que a aumentam acentuam a supressão comportamental induzida pela punição. Como ansiolíticos benzodiazepínicos reduzem a taxa de renovação da 5-HT, Stein et al formularam a hipótese de que a 5-HT medeia vias neurais que são ativadas pela punição e inibem a emissão do comportamento punido. Tais vias originam-se nos núcleos da rafe do mesencéfalo, onde se situam os corpos celulares dos neurônios serotoninérgicos, projetando-se em estruturas límbicas do cérebro anterior, bem como na matéria cinzenta periaquedutal (MCP) mesencefálica. Segundo este modelo teórico, a 5-HT exerceria ação frenadora do comportamento punido em ambas as regiões. Portanto, a 5-HT desempenharia um papel ansiogênico, tanto no prosencéfalo como na MCP.<sup>1</sup>

Resultados de diversos experimentos realizados para testar este modelo comprovaram a hipótese de que a serotonina seria ansiogênica no prosencéfalo, porém o mesmo não se deu quanto à MCP. Deve-se notar que os experimentos referentes ao prosencéfalo foram realizados com testes de conflito, enquanto os que focalizaram a MCP utilizaram a estimulação elétrica ou química da parte dorsal da MCP (MCPD), a qual provoca comportamento de fuga em animais de laboratório e sensação de extremo desconforto em seres humanos. Verificou-se, assim, que a estimulação de receptores da 5-HT na MCPD, por meio de agonistas farmacológicos, inibe a fuga induzida pela estimulação desta região. Admitindo-se que a fuga seja expressão de ansiedade, conclui-se que a 5-HT exerce um papel ansiolítico na MCPD, o contrário do que havia sido postulado por Stein et al.<sup>1</sup>

### Duplo papel da 5-HT nas reações de defesa

As evidências acima configuram um aparente paradoxo, o de que a 5-HT aumenta a ansiedade em testes de conflito, enquanto a diminui no modelo da estimulação aversiva da MCPD. A solução proposta para esta contradição foi admitir que os dois modelos geram estados emocionais distintos, relacionados com reações de defesa funcionalmente diferentes.

Esta solução foi encontrada a partir do conceito dos três níveis de defesa, elaborado pelo casal Blanchard, após análise das estratégias de defesa apresentadas por ratos selvagens

diante de diferentes tipos de ameaça predatória.<sup>2</sup> O primeiro nível de defesa seria induzido por ameaça potencial; o segundo, por ameaça presente, porém distante; o terceiro, por ameaça muito próxima. No primeiro caso, o animal depara-se com a novidade, que contém tanto possíveis fontes de satisfação de necessidades biológicas como possíveis perigos, ou com situação onde uma ameaça já foi encontrada no passado, porém não se acha mais presente. Nestas circunstâncias, a reação de defesa apresentada é a exploração cautelosa. No segundo nível de defesa, o rato já identificou o predador, porém este se encontra a uma distância maior que um determinado limite crítico. Neste caso, verifica-se inibição comportamental, culminando em imobilidade tensa ou “congelamento”. Finalmente, no terceiro nível de defesa, o predador se encontra a uma distância inferior ao limite crítico ou já estabeleceu contato com a presa, reagindo esta com a fuga ou a luta.

O substrato neural desses níveis de defesa parece ser distinto. Quanto ao primeiro, o casal Blanchard notou semelhança entre o conceito de ameaça potencial e o de “sistema de inibição comportamental”, elaborado por Gray.<sup>3</sup> Assim sendo, a estrutura crítica para a integração deste nível de defesa seria o sistema septo-hipocampal, cuja lesão determina efeitos comportamentais semelhantes aos produzidos por injeção de drogas ansiolíticas, medidos em diversos paradigmas experimentais, inclusive testes de conflito. A propósito, Gray & McNaughton<sup>3</sup> atribuem papel fundamental ao conflito de aproximação *versus* esquiva na conceituação da ansiedade, sugerindo que a função principal do sistema septo-hipocampal é a de detector de conflito. Esta formulação é importante para se distinguir operacionalmente medo e ansiedade. No medo, não há tendência de aproximação da fonte de perigo, mas somente a de se afastar dela ou de evitá-la. Lembre-se que nem a fuga nem a esquiva são reduzidas pelos ansiolíticos. Gray & McNaughton também acrescentam a amígdala como estrutura responsável pelo componente afetivo do conflito, além do sistema septo-hipocampal, que se encarregaria do componente cognitivo.

O substrato neural do segundo nível de defesa foi particularmente bem estudado por Davis et al.<sup>4</sup> Eles analisaram a potencialização do sobressalto, cuja intensidade é proporcional ao grau do congelamento. Concluíram que a via que vai do núcleo central da amígdala à parte ventral da MCP é fundamental para a expressão do congelamento produzido por estímulos ou contextos condicionados aversivos.

Finalmente, Hess<sup>5</sup> e seus discípulos mostraram que estimulação elétrica aplicada na matéria cinzenta periventricular, que margeia o quarto ventrículo do diencéfalo, bem como na MCP, que circunda o aqueduto do mesencéfalo, elicia reações de defesa do tipo luta ou fuga. Portanto, a matéria cinzenta periventricular-periaquedutal parece ser o principal substrato neural do terceiro nível de defesa.

Considerando que projeções serotoninérgicas oriundas do núcleo dorsal da rafe inervam tanto a amígdala como a MCPD, propusemos que a 5-HT facilita a defesa potencial ou distal na amígdala, enquanto inibe a defesa proximal na MCPD.<sup>6</sup> O sentido adaptativo desta organização seria o de impedir rea-

ções intempestivas de fuga, que tornam a presa mais conspícua, quando a ameaça for do tipo potencial ou distal.

### Modelo teórico Deakin-Graeff

As contradições sobre o papel da serotonina na ansiedade não se limitam aos modelos animais, porém se estendem à ansiedade clínica e à ansiedade experimental humana. Por exemplo, ensaios clínicos mostraram que o antagonista de receptores 5-HT<sub>2</sub>, ritanserina, alivia manifestações do transtorno de ansiedade generalizada (TAG), porém agrava o transtorno de pânico (TP). Além disso, estudos experimentais mostraram que a mesma droga diminui respostas de condutância elétrica da pele a estímulos condicionados aversivos, porém prolonga o aumento de ansiedade provocado pela simulação de falar em público em voluntários saudáveis. Tais evidências levaram Deakin & Graeff<sup>7</sup> a conceberem um modelo teórico relacionando defesa potencial ou distal, amígdala e ansiedade antecipatória ou generalizada, de um lado, e defesa proximal, MCPD e pânico, de outro. Nesta proposta, a 5-HT facilita a ansiedade, porém inibe o pânico (Figura).

### Testes experimentais do modelo de Deakin-Graeff

Para aferir esta hipótese no animal de laboratório, elaborou-se um modelo animal para gerar dois tipos de comportamento defensivo em um mesmo rato, denominado labirinto em T-elevado (LTE). Para tanto, partiu-se de um modelo de ansiedade consagrado, o labirinto em cruz-elevado. Ele é formado por dois braços abertos, entrecruzados com dois braços cercados por paredes, com exceção das extremidades centrais, estando o conjunto elevado do solo. Como ratos têm aversão natural por ambientes desprotegidos e elevados, há preferência pelos braços fechados, que é atenuada por drogas ansiolíticas. Para se obter o LTE, a entrada de um dos braços fechados foi obstruída. O rato é treinado numa tarefa de esquiva inibitória sendo colocado pelo experimentador na extremidade do braço fechado por três vezes sucessivas. A aprendizagem é medida pelo aumento do tempo que o rato leva para sair do braço fechado ao longo das três tentativas. Em seguida, o mesmo rato é colocado na extremidade de um dos braços abertos e o tempo de saída do mesmo, executando uma fuga, é medido.

Resultados farmacológicos sugerem que a esquiva está relacionada com o TAG, posto que drogas ansiolíticas prejudicam seu desempenho. Em contraste, a fuga não é afetada por estas drogas. Contudo, o tratamento crônico, porém não agudo, com os antidepressivos inibe a fuga do braço aberto. Tal perfil farmacológico leva a considerar esta tarefa como modelo de pânico. Para avaliar a hipótese de que a 5-HT modula a ansiedade e o pânico em sentidos opostos, foram realizadas manipulações farmacológicas visando aumentar ou diminuir a concentração de 5-HT na amígdala e na MCPD. Resumindo, pode-se dizer que operações que aumentam a 5-HT na amígdala facilitam a esquiva, enquanto as que diminuem a 5-HT prejudicam a mesma tarefa. Além disso, o aumento da 5-HT na MCPD resultou na inibição da fuga do braço aberto do LTE, ao contrário de sua diminuição, que resultou em facilitação da fuga.<sup>1,8</sup>

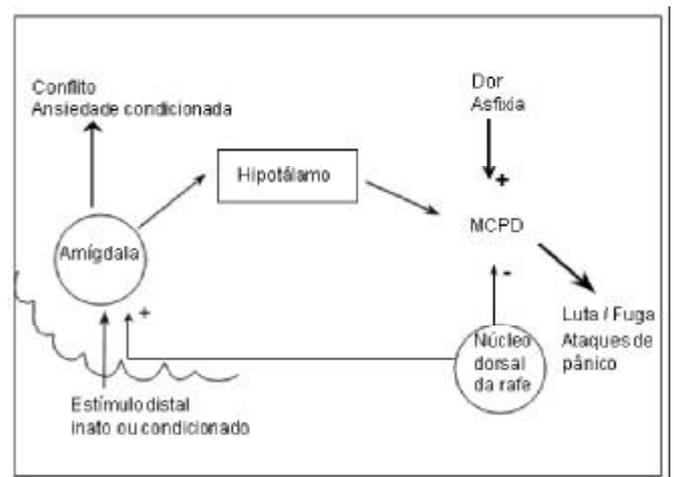


Figura - Duplo papel da serotonina na ansiedade generalizada e no pânico.

A hipótese em questão também foi testada em seres humanos normais submetidos a dois modelos de ansiedade, o condicionamento da resposta de condutância elétrica da pele (CRCP) e a simulação do falar em público (SFP), que parecem gerar estados emocionais distintos. No primeiro paradigma, mede-se o aumento da condutância elétrica da pele produzida por um tom, antes e depois de sua associação com um ruído intenso (condicionamento clássico). No segundo, avalia-se o aumento da ansiedade produzida pelo ato de falar diante de uma videocâmara, por meio de escalas psicométricas. Estudos com drogas mostraram que o perfil farmacológico do CRCP é semelhante ao do TAG, enquanto que a sensibilidade a drogas do SFP assemelha-se à do TP.<sup>9</sup>

No que se refere à 5-HT, os resultados obtidos mostram que drogas que aumentam a 5-HT facilitam o CRCP, enquanto atenuam a ansiedade evocada pela SFP. Ao contrário, drogas que reduzem a 5-HT diminuem o CRCP, porém intensificam a ansiedade induzida pela SFP.<sup>8,9</sup>

Assim, tanto no modelo animal como nos paradigmas de ansiedade experimental humana, os resultados acima corroboram as previsões derivadas do modelo de Deakin-Graeff.

Resultados recentes mostram que pacientes com TP reagem do mesmo modo que voluntários saudáveis ao CRCP, porém diferem no desempenho da SFP, indicando um processamento anormal deste tipo de ameaça.<sup>10</sup> Além disso, da mesma forma que ataques de pânico espontâneos ou induzidos por agentes panicogênicos seletivos, a SFP não elevou níveis de cortisol salivar, em contraste com a ansiedade antecipatória.<sup>11</sup> Tais resultados fortalecem a correlação entre os estados emocionais gerados pela SFP e pelo ataque de pânico.

Num mesmo sentido, estudos de neuroimagem funcional mostram que o ataque de pânico promove ativação de estruturas meso-diencefálicas, ao mesmo tempo em que inibe estruturas prosencefálicas, ativadas pela ansiedade antecipatória. Tais evidências levaram Sowards & Sowards<sup>12</sup> à seguinte conclusão: “*the extreme fear experienced by these (panic) patients is not due to cortical activities, but is produced by neuronal activities in the hypothalamic and PAG (periaqueductal gray) representations*”.

### Conclusão e implicações clínicas

As evidências revistas levam a concluir que os ataques de pânico são integrados na matéria cinzenta periventricular-periaquedutal, onde a 5-HT exerce papel inibitório. Os ataques de pânico teriam relação com reações de defesa induzidas por ameaças proximais, de natureza principalmente inata. Isto não impede que circuitos neurais que embasam o medo condicionado, salientados por Gorman et al,<sup>13</sup> partici-

pem de manifestações adicionais do TP, tais como a ansiedade antecipatória em relação a novos ataques e a esquiva de ambientes de onde não se pode sair facilmente, que culmina na agorafobia.

As principais implicações clínicas são as de que um déficit de 5-HT na MCP possa participar da fisiopatogenia do TP e de que a intensificação da ação da 5-HT na mesma região medeia a ação antipânico dos medicamentos antidepressivos.

### Referências

1. Graeff FG. On serotonin and experimental anxiety. *Psychopharmacology* 2002;163:467-76.
2. Blanchard RJ, Flannelly KJ, Blanchard DC. Defensive reactions of laboratory and wild *Rattus norvegicus*. *J Comp Physiol Psychol* 1986;100:101-7.
3. Gray JA, McNaughton N. *The neuropsychology of anxiety*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2000.
4. Davis M. The role of the amygdala in fear and anxiety. *An Rev Neurosci* 1992;15:353-75.
5. 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.
6. Graeff FG. Neurotransmitters in the dorsal periaqueductal gray and animal models of panic anxiety. In: Briley M, File SE, editors. *New concepts in anxiety*. London: Macmillan Press; 1991. p. 288-312.
7. Deakin JFW, Graeff FG. 5-HT and mechanisms of defence. *J Psychopharmacol* 1991;5:305-15.
8. Graeff FG. Serotonin, the periaqueductal gray and panic. *Neurosci Biobehav Rev* [no prelo].
9. Graeff FG, Parente A, Del-Ben CM, Guimarães FS. Pharmacology of human experimental anxiety. *Braz J Med Biol Res* 2003;36:421-32.
10. Del-Ben CM, Vilela JAA, Hetem LAA, Guimarães FS, Graeff FG, Zuardi AW. Do panic patients process unconditioned fear versus conditioned anxiety differently from normal subjects? *Psychiatry Res* 2001;104:227-37.
11. Leal CG, Parente ACBV, Del-Ben CM, Zuardi AW, Guimarães FS, Moreira AC, Elias LLK, Graeff FG. Simulated public speaking did not activate the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neither panic patients or healthy controls. *J. Psychopharmacol* 2003;17(Suppl):A24/A79.
12. Sowards TV, Sowards MA. Fear and power-dominance drive motivation: neural representations and pathways mediating sensory and mnemonic inputs, and outputs to premotor structures. *Neurosci Biobehav Rev* 2002;26:553-79.
13. Gorman JM, Kent JM, Sullivan GM, Coplan JD. Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. *Am J Psychiatry* 2000;493:505.

**Correspondência:** Frederico G. Graeff

Av. 9 de julho, 980 - 14025-000 Ribeirão Preto, SP, Brasil

E-mail: fgraeff@keynet.com.br