

1. REAÇÃO DE DEFESA

Embora o comportamento de defesa e a natureza dos sinais de ameaça variem com a espécie ou o gênero do animal, algumas estratégias padronizadas são adotadas em função dos diferentes níveis de ameaça com que o animal se defronta no seu meio ambiente. Blanchard & Blanchard (1988) sugeriram que cada uma das formas de defesa deveria corresponder a um tipo de medo ou ansiedade, cada qual com substrato neural específico. Assim, o estudo das bases neurais das diversas estratégias de defesa levaria a um conhecimento mais aprofundado da neurobiologia da ansiedade.

O primeiro nível de defesa ocorre quando o animal deixa a área segura para explorar uma área mais perigosa. O rato pode fazer isso de uma maneira cautelosa (*risk assessment*), diante de um perigo incerto, apenas potencial (Blanchard & Blanchard, 1988). Esse comportamento atende a duas funções básicas: obter informações que sinalizam que a ameaça não é iminente, propiciando assim, uma redução da defesa bem como de informações que permitam confirmar, identificar e localizar o perigo. Se este não for localizado ou confirmado, a investigação cautelosa se prolonga de forma imprevisível. Nesse caso, se configuraria a ansiedade antecipatória ou condicionada. Essa reação de defesa é caracterizada por uma ansiedade inata. Quando um predador é encontrado, o animal passa para o próximo nível de defesa. Para o rato esse nível é caracterizado pela resposta de congelamento (Fanselow *et al.*, 1988). Se o predador se aproxima (perigo próximo), o congelamento é interrompido e o animal passa para o terceiro nível de defesa, com ataque com saltos e mordidas (Blanchard *et al.*, 1986).

Recentemente, Gray & McNaughton (2000) sugeriram algumas modificações nos níveis de defesa sugeridos por Blanchard & Blanchard (1988). De acordo com esses pesquisadores, o congelamento, a luta e a fuga desordenada fariam parte dos níveis

primários. Esses comportamentos seriam resultantes do perigo próximo onde há pouco tempo para análise da situação. O próximo nível seria caracterizado por fuga ordenada que seria resultante de um perigo identificado, porém distal. Nesse nível há mais tempo para a análise da situação e uma maior variedade de respostas possíveis. Quando o perigo é potencial e há a necessidade de ser evitado, o comportamento característico nessa situação seria a esquiva ativa. Nesse nível, a análise e programação motora atingiriam altos níveis de abstração e poderia envolver condicionamento. Finalmente, quando o perigo é potencial, mas há uma tendência de aproximação, haveria a inibição comportamental juntamente com a avaliação de risco. Nessa situação é gerado um alto nível de conflito, onde há a necessidade do processamento da informação pelas estruturas que medeiam as tendências de esquiva e aproximação, e por aquelas que seriam responsáveis pelo nível mais complexo, atuando na resolução do conflito, com a definição da resposta mais apropriada após a comparação das tendências distintas. A Tabela 1 faz referência a essas estratégias básicas de defesa, indicando algumas estruturas neurais que têm sido implicadas no comportamento defensivo.

Tabela 1: Principais estruturas cerebrais que regulam diferentes aspectos do comportamento de defesa (extraído de Gray & McNaughton, 2000).

TIPO DE AMEAÇA	COMPORTAMENTO	SUBSTRATO NEURAL
Perigo Potencial (Aproximação)	Avaliação de Risco/ Inibição Comportamental	Cingulado Posterior/ Sistema Septo-hipocampal
Perigo Potencial (Evitação)	Esquiva	Cingulado Anterior/ Amígdala
Perigo Distal	Fuga Ordenada/ Inibição da Agressão	Hipotálamo Medial
Perigo Proximal	Congelamento/ Luta/ Fuga Desordenada	Matéria Cinzenta Periaquedutal

Em ratos selvagens, o comportamento antipredatório está organizado em função da disponibilidade de fuga e da distância entre o predador e a presa. A fuga é a resposta predominante se existe a possibilidade do predador aproximar-se, e ainda existe uma distância segura para fugir. Quando a fuga não é possível devido à pouca distância entre os dois animais, o congelamento é o comportamento de defesa inicial, seguido da ameaça defensiva (vocalização com exposição dos dentes). Finalmente, se o predador continua a se aproximar, o animal emite um salto explosivo de ataque. Esse salto pode resultar em uma mordida na região do olho/focinho do predador, seguido imediatamente pela fuga (Blanchard & Blanchard, 1987).

Conhecendo-se todo o repertório de defesa de uma dada espécie, pode-se explorar o substrato neural subjacente a cada nível de defesa pelos métodos clássicos da neurofisiologia – ablação, estimulação elétrica, estimulação química – ou pelos modernos métodos de análise de imagens funcionais do cérebro. Essas últimas podem compreender tanto métodos moleculares (por exemplo, imunorreatividade da proteína *fos*), que exigem o sacrifício dos animais de estudo, quanto técnicas que permitem visualizar a atividade cerebral do organismo intacto, como a tomografia e a ressonância magnética nuclear funcional (Graeff & Guimarães, 1999).

2. MEDO X ANSIEDADE

O medo e a ansiedade são comportamentos distintos incluídos no repertório da reação de defesa dos animais. Segundo Blanchard & Blanchard (1987; 1988), um conceito importante para se diferenciar medo e ansiedade é o de direção defensiva, segundo o qual comportamentos distintos são observados quando um animal deixa uma área onde há um predador (perigo real) ou entra em uma área onde um predador esteve

ou pode estar (perigo potencial). Esses pesquisadores definiram como respostas de medo aqueles comportamentos evocados na presença do predador, e como respostas de ansiedade, os comportamentos evocados, na sua ausência, por sinais associados ao mesmo (por exemplo, seu odor). Outro conceito importante é a distância defensiva, pois diferentes tipos de comportamentos são observados em diferentes distâncias do predador. Se o mesmo estiver próximo surgem respostas relacionadas ao medo e se estiver distante surgem comportamentos relacionados à ansiedade.

Reações de congelamento, vocalizações, ataques defensivos com saltos e auto-limpeza, podem ser indicativas de medo, e reações defensivas induzidas por estímulos onde ocorreram situações prévias de ameaça, não duradouras, são indicativas de ansiedade (Blanchard & Blanchard, 1987; 1988).

3. ANSIEDADE

A ansiedade pode ser entendida como um estado emocional resultante de sentimentos de apreensão, incerteza e medo, freqüentemente experimentados na espécie humana e outros mamíferos (Darwin, 1872). Esses sentimentos são relatados subjetivamente como desconfortáveis e são, em grande parte, acompanhados por diversas alterações fisiológicas, comportamentais e psicológicas, tais como taquicardia, sudorese, hiperventilação, aumento da tensão muscular, inquietude e alerta (Nutt, 1990). Quando manifesta em níveis adequados e normais, a ansiedade parece ser importante para a motivação de um bom desempenho do indivíduo, ativando e mobilizando o organismo à sua adaptação ao ambiente, e quando se torna excessiva, a ansiedade pode ser considerada patológica prejudicando o desempenho (Dratcu & Lader, 1993; Graeff & Brandão, 1999). Segundo Dratcu & Lader (1993), altos níveis de ansiedade podem

conduzir o indivíduo à exaustão e, conseqüentemente, à formação de sintomas psicossomáticos, podendo desencadear uma patologia psicossomática. Pode-se fazer uma distinção entre ansiedade “estado” e “traço”. A ansiedade “estado” é freqüentemente associada com um evento estressante específico e termina uma vez que o estímulo cessa. A ansiedade “traço” é uma característica persistente em um indivíduo, fazendo parte de sua personalidade (Graeff, 1997).

A Associação Americana de Psiquiatria (DSM-IV, 1994) classificou a ansiedade patológica em diversos grupos, como: distúrbio de pânico, agorafobia, distúrbio de pânico com agorafobia, fobia específica, fobia social, distúrbio obsessivo-compulsivo, distúrbio do estresse pós-traumático, distúrbio de ansiedade generalizada, distúrbio de ansiedade devido à condição médica geral, distúrbio de ansiedade induzida por substâncias e distúrbio de ansiedade não especificada. Essas diferentes formas de ansiedade respondem a diferentes tratamentos farmacológicos e abordagens terapêuticas.

Com a utilização de modelos animais de ansiedade é possível reproduzir em laboratório aspectos da sintomatologia, etiologia, ou de possíveis tratamentos para a ansiedade, bem como os mecanismos pelos quais estes compostos produzem seus efeitos (Treit, 1985; File, 1992).

Os modelos animais de ansiedade são divididos em dois grupos principais: modelos baseados em medos inatos ou etologicamente fundamentados e modelos baseados em aprendizagem associativa, descritos a seguir.

Os modelos etologicamente fundamentados usam estímulos que desencadeiam respostas incondicionadas de medo em diferentes espécies animais frente a situações e/ou estímulos naturalmente aversivos - lugares novos e/ou intensamente iluminados, a presença de co-específicos e o confronto com predadores. Esses modelos oferecem

várias vantagens sobre os modelos de punição, por não empregarem estímulos nocivos, como choques elétricos, privação de água ou de alimentos, por não requisitarem o treino ou a modelagem do comportamento do animal e por apresentarem baixo custo operacional (Pelow *et al.*, 1985; Lister, 1990). Entre os modelos etologicamente fundamentados estão a transição claro-escuro, a interação social, o labirinto em cruz elevado, a interação presa-predador.

Muitos modelos animais de ansiedade envolvem processos de aprendizagem associativa baseados no condicionamento clássico e/ou operante do medo. Pelo condicionamento clássico, estímulos neutros (condicionados), como sons de baixa intensidade e luzes, quando associados a estímulos aversivos (incondicionados), como choques elétricos e sons intensos, podem desencadear respostas de medo/ansiedade (resposta condicionada). Neste sentido, esses estímulos neutros passariam a desencadear as respostas de medo/ansiedade em decorrência de anteciparem para o animal a apresentação de um estímulo aversivo. Já pelo condicionamento operante, os animais aprendem determinadas estratégias ou tarefas, a fim de diminuir ou suprimir as consequências negativas associadas com a apresentação real de estímulos aversivos. Quando as respostas dos animais são seguidas de apresentação do estímulo aversivo, e ocorre uma diminuição da expressão deste comportamento no futuro, temos caracterizada uma situação de punição. Caso as respostas sejam seguidas pela retirada do estímulo aversivo, temos a fuga e, quando são seguidas pela evitação da apresentação do estímulo aversivo, temos a esquiva. Entre os modelos baseados em aprendizagem associativa estão a resposta emocional condicionada, resposta de sobressalto intensificada pelo medo, o teste de conflito do beber punido e punição de pressão à barra (Geller & Seifter, 1960; Vogel *et al.*, 1971).

Mongeau e colaboradores (1997), baseados em uma teoria sobre distúrbios

afetivos (teoria aprendizagem-cognição), afirmam que a ansiedade poderia ser uma reação inicial para situações estressoras ou para frustrações. Esses mesmos autores afirmam que, de maneira geral, a depressão pode ocorrer secundariamente à ansiedade. Desse modo, quando a ansiedade ou condições aversivas não são resolvidas, a ineficiência de mecanismos adaptativos de defesa pode desencadear a depressão.

A origem da ansiedade e de outras alterações emocionais está intimamente relacionada com as reações de defesa dos animais, as quais ocorrem em resposta aos estímulos ou situações de perigo normalmente encontrados no ambiente em que vivem (Graeff & Guimarães, 1999).

Existem dois sistemas neurais que comandam a reação de defesa nos animais: o *sistema cerebral aversivo* e o *sistema de inibição comportamental*. As reações nesses dois sistemas são acompanhadas por componentes subjetivos e neurovegetativos, apresentando um grande valor na luta pela sobrevivência.

4. SISTEMA CEREBRAL AVERSIVO

Graeff (1981) propôs a existência de um sistema cerebral aversivo que estaria envolvido com a geração de comportamentos defensivos e a elaboração de estados motivacionais e emocionais aversivos. Esse sistema é representado por estruturas envolvidas nos processos que compreendem agressão/defesa, tais como hipotálamo medial, amígdala, matéria cinzenta periaquedutal dorsal (MCPD), colículo inferior e camadas profundas do colículo superior (Graeff, 1990; Brandão *et al.*, 1999). O sistema cerebral aversivo processa principalmente estímulos incondicionados, produzindo um aumento expressivo da atividade dirigida para o ataque e fuga, além de estímulos condicionados que produzem respostas de esquiva ou congelamento.

A estimulação elétrica dessas estruturas produz um padrão característico de respostas, como atividade motora intensa, com saltos, além de reações neurovegetativas, tais como, aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca, piloereção, micção, defecação, exoftalmia, similares àquelas evocadas quando o animal é confrontado com estímulos aversivos ou dolorosos em situação natural (Deakin & Graeff, 1991; Deakin *et al.*, 1994; Graeff, 1994).

Para Deakin & Graeff (1991), a amígdala estaria mais relacionada ao condicionamento aversivo. Sua disfunção geraria o distúrbio de ansiedade generalizada antecipatória. A MCPD, por outro lado, desencadearia respostas comportamentais à estimulação aversiva incondicionada (dor, asfixia e ameaças inatas, como a presença de predadores). Alterações funcionais nessa estrutura daria origem à ocorrência de distúrbio do pânico.

Enquanto o sistema cerebral aversivo compreende as estruturas relacionadas com as estratégias de defesa observadas em situações ameaçadoras ou perigo iminente, o sistema de inibição comportamental é ativado em situações conflitantes.

5. SISTEMA DE INIBIÇÃO COMPORTAMENTAL

Gray & McNaughton (2000) propuseram que a ansiedade estaria relacionada com a ativação de um sistema de inibição comportamental, que levaria a um aumento nos níveis de atenção e vigilância. Esse sistema seria representado principalmente pelo sistema septo-hipocampal (SSH), o qual é constituído pelo hipocampo, córtices entorrinal, subicular e cingulado posterior e área septal, além de suas interconexões e vias monoaminérgicas ascendentes que inervam estas estruturas prosencefálicas.

O sistema de inibição comportamental controlaria o comportamento quando há

necessidade de movimento em direção à fonte de perigo, ou seja, quando existem dois planos conflitantes: obter a segurança e satisfazer a tendência de aproximação (Gray & McNaughton, 2000).

Segundo Gray & McNaughton (2000), a ativação desse sistema de inibição comportamental por estímulos aversivos condicionados ou estímulos inatos de medo, desencadearia a supressão do comportamento em curso, podendo em casos extremos, atingir a imobilidade tensa ou congelamento. A atenção seria direcionada a estímulos novos ou potencialmente perigosos. Quando desencadeada por estímulos novos, essa inibição seria acompanhada de uma estratégia de investigação cautelosa (*risk assessment*).

Foi sugerido que o SSH teria a função de comparar a síntese dos dados sensoriais que o hipocampo recebe do córtex entorrinal, com as predições geradas no circuito de Papez. Esse sistema tem o papel de conferidor quando há uma coerência entre as informações recebidas do ambiente com as predições geradas no circuito de Papez. Se isso não acontece, o sistema passa a funcionar como controlador, ou seja, ao detectar a discrepância entre o esperado e o acontecido, desencadeará um quadro de inibição comportamental, dirigindo a atenção do animal para possíveis fontes de perigo. Além da novidade, os sinais inatos e condicionados de perigo também podem desencadear a inibição comportamental (Gray, 1982; 1987).

Segundo Gray & McNaughton (2000) a função do SSH é promover a inibição do comportamento em curso, com o objetivo de avaliar o grau de ameaça enquanto ocorre uma exploração cautelosa do ambiente. Para isso, existe a necessidade de um aumento nos níveis de atenção e alerta. Essa reação de defesa seria caracterizada, principalmente, pelo comportamento de avaliação de risco (*risk assessment*). Entretanto, esse sistema é acionado apenas quando existe conflito entre as tendências de

aproximação do perigo e de se esquivar, e não simplesmente em resposta à presença de estímulos aversivos. Para ativar o sistema de inibição comportamental é necessário ativar, ao mesmo tempo, o sistema de congelamento/ fuga/ luta, e o sistema de aproximação comportamental, isto é, colocar o animal em uma situação de conflito aproximação/ esquivar. Nesse caso, a supressão do comportamento em curso é substituída pela exploração do ambiente com um aumento na atenção e no comportamento de avaliação de risco, e pela análise de informações relacionadas na memória. O papel do SSH no controle da memória seria o de resolver conflitos e, para isso, ele aumentaria a valência dos estímulos e associações afetivamente negativas. A partir daí, a esquivar passa a ser preponderante no conflito aproximação/ esquivar. Enfim, uma consequência da ativação do sistema é uma alteração do equilíbrio entre as tendências de aproximação e esquivar na direção da esquivar (Gray & McNaughton, 2000).

A Figura 1 mostra a relação do sistema de inibição comportamental com o sistema de congelamento/ fuga/ luta e o sistema de aproximação comportamental, com as possíveis respostas comportamentais.

Muitos estudos têm sugerido que mecanismos serotoninérgicos centrais estão envolvidos no sistema de inibição comportamental. Alguns experimentos com lesões do septo e hipocampo mostraram efeitos desinibitórios sobre o comportamento (Brady & Nauta, 1955; Kimura, 1958; Gray, 1982; 1987). Estudos morfológicos têm mostrado que o SSH é inervado principalmente pelo núcleo mediano da rafe (NMR) (Azmitia & Segal, 1978; Graeff & Silveira Filho, 1978; Pires *et al.*, 1993; McKenna & Vertes, 2001).

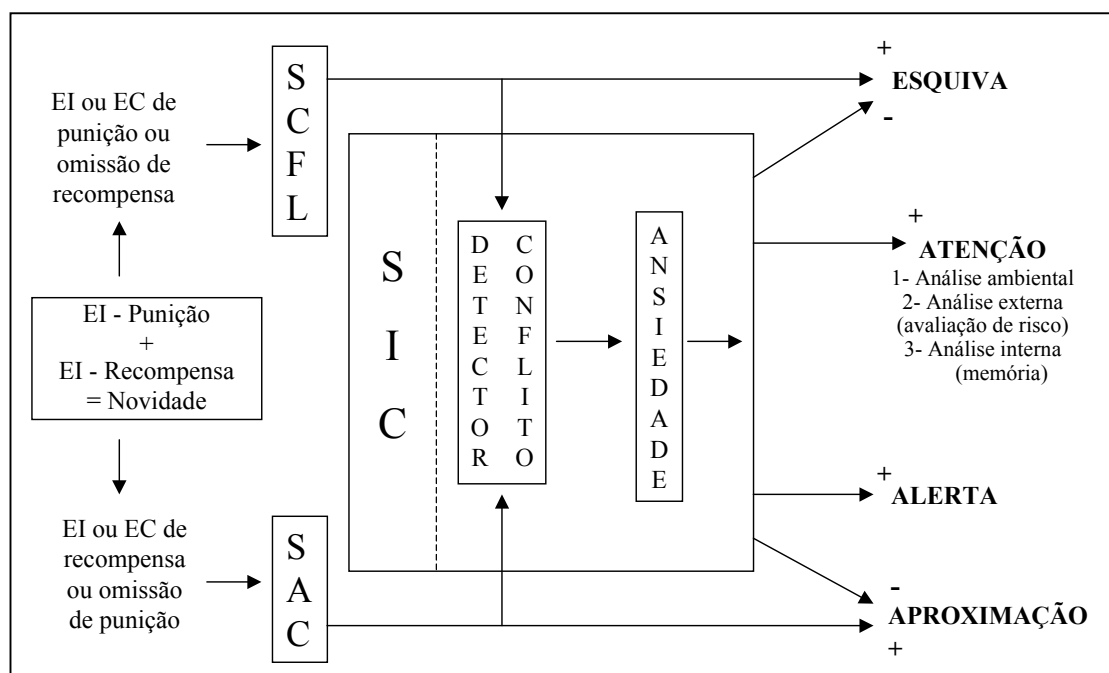


Figura 1: Sistema de Inibição comportamental. SIC (*sistema de inibição comportamental*); SCFL (*sistema de congelamento/ fuga/ luta*); SAC (*sistema de aproximação comportamental*); EI (*estímulo incondicionado*); EC (*estímulo condicionado*). Extraído de Gray & McNaughton (2000).

O NMR parece participar da inibição comportamental no rato, já que lesões dessa estrutura induzem claros sinais de desinibição comportamental, comparados àqueles causados por tratamento com para-clorofenilalanina (PCPA), um inibidor da síntese de serotonina. Além disso, a estimulação elétrica desse núcleo determina inibição comportamental intensa, induzindo o congelamento, com o aumento da defecação e outras alterações neurovegetativas presentes na resposta emocional condicionada, como sinais evidentes do aumento do nível de vigilância, possibilitando aos animais a avaliação de possíveis fontes de perigo (Graeff & Silveira Filho, 1978). Além disso, lesões eletrolíticas desse núcleo inibem a resposta de congelamento condicionado ao contexto (Avanzi *et al.*, 1998).

6. SEROTONINA

A serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) foi originalmente descoberta em 1948 por Rapport e colaboradores, ano em que estava sendo pesquisada a identidade de uma substância vasoconstritora no soro do boi. Em 1952, Erspamer & Asero haviam caracterizado uma substância em células enterocromafínicas da mucosa gastrintestinal de vertebrados. Entretanto, o composto encontrado na corrente sanguínea foi denominado serotonina, enquanto que a substância isolada a partir do trato intestinal foi chamada de enteramina. Subseqüentemente, observaram a presença dessa substância em muitos tecidos de vertebrados e invertebrados, e foi posteriormente identificada pelo mesmo grupo como sendo a própria serotonina.

As primeiras hipóteses relacionando a serotonina a doenças mentais começaram a surgir no início da década de cinqüenta. Em 1953, Gaddum verificou que a dietilamida do ácido lisérgico (LSD) bloqueava o efeito periférico da 5-HT, sugerindo que o LSD provocaria seus efeitos alucinógenos por antagonizar o efeito fisiológico da serotonina no cérebro. Com isso, foi sugerido que as alterações mentais decorrentes da ação de drogas alucinógenas poderiam ser explicadas pela deficiência de 5-HT cerebral, e que os distúrbios mentais, como a esquizofrenia, poderiam ser, da mesma forma, conseqüentes do déficit desse neurotransmissor (Wooley & Shaw; 1954a; 1954b).

Embora a 5-HT tenha sido identificada em tecidos cerebrais no início da década de 50, apenas na década seguinte a utilização da então recém descoberta técnica de fluorescência histoquímica de Falck-Hillarp permitiu uma identificação mais detalhada de corpos celulares no sistema nervoso central contendo serotonina (Twarog & Page, 1953; Falck *et al.*, 1962; Dahlström & Fuxe, 1964; 1965; Fuxe 1965). Os estudos de Dahlström & Fuxe (1964) mostraram a existência de nove grupos de células

contendo serotonina, os quais estão localizados nos núcleos da rafe e em algumas regiões da formação reticular.

As primeiras evidências relacionando a serotonina com a ansiedade foram obtidas em estudos utilizando o teste de conflito (modelo animal de ansiedade) em animais de laboratório (Azrin, 1960; Geller & Seifter, 1960). A partir da demonstração do efeito inibitório do PCPA sobre a síntese da serotonina, Robichaud & Sledge (1969) estudaram o efeito dessa droga em testes de conflito e observaram que os resultados eram similares àqueles observados em decorrência da administração de alguns ansiolíticos (meprobamato, clordiazepóxido). Da mesma forma, foi constatado que a administração de 5-hidroxitriptofano (5-HTP), um precursor da serotonina, revertia o efeito anti-conflito do PCPA (Geller & Blum, 1970). Ainda em 1970, Graeff & Shoenfeld mostraram a facilitação do comportamento punido por antagonistas não seletivos de receptores serotoninérgicos, o ácido bromolisérgico e a metisergida.

Stein e colaboradores (1973), formularam o primeiro modelo teórico sobre a função serotoninérgica: a estimulação do sistema serotoninérgico acionaria o sistema de punição cerebral induzindo resposta de inibição, sendo portanto, ansiogênico. De acordo com esse modelo, foi relatado que a administração de 5,7-DHT (5,7-dihidroxitriptamina) na região ventral do mesencéfalo, provocava lesão neurotóxica seletiva de neurônios serotoninérgicos e desencadeava a liberação de resposta punida.

6.1. Vias serotoninérgicas

Vários estudos apontam a importância do sistema serotoninérgico no controle de várias funções orgânicas, como na regulação cardiovascular, na termoregulação, no ciclo sono-vigília, no comportamento sexual e reprodução, entre outros (Myres, 1981;

Connor & Higgins, 1990; Albinsson *et al.*, 1996).

Neurônios contendo 5-HT são encontrados no mesencéfalo, ponte e bulbo, e estão essencialmente confinados às zonas mediana e paramediana nos chamados núcleos da rafe. Cada núcleo da rafe envia projeções para várias regiões do encéfalo (Figura 2). Aqueles mais caudais, no bulbo, inervam a medula espinhal, onde modulam sinais sensoriais relativos à dor. Aqueles mais rostrais, na ponte e no mesencéfalo, inervam a maior parte do encéfalo, de forma difusa (Bear *et al.*, 2001).

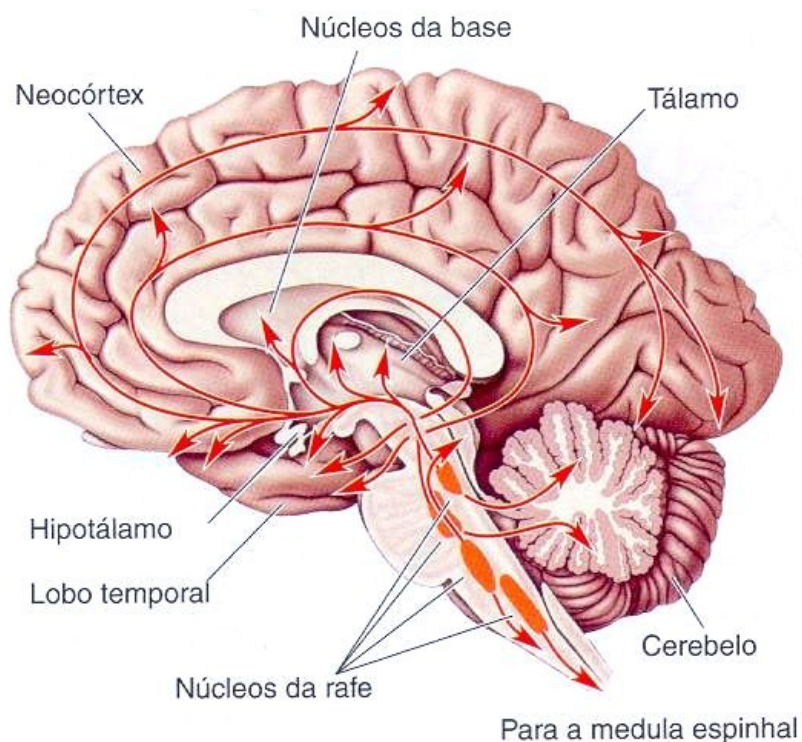


Figura 2: Sistema serotoninérgico com projeção difusa para todos os níveis do sistema nervoso central, originário dos núcleos da rafe, que estão agrupados ao longo da linha média do tronco encefálico (extraído de Bear *et al.*, 2001).

Muitas investigações abordando a origem mesencefálica dos axônios serotoninérgicos demonstraram que os núcleos dorsal e mediano da rafe seriam as

principais fontes de inervação serotoninérgica ascendente (Bobillier *et al.*, 1975; Molliver, 1987; Haring, 1991). As vias serotoninérgicas ascendentes seguem um estreito paralelismo com as vias noradrenérgicas e dopaminérgicas. Podem ser distinguidas duas vias serotoninérgicas ascendentes: a dorsal e a ventral. A ventral se origina dos núcleos mediano e dorsal da rafe, com predomínio do mediano, percorre o tegmento ventral e penetra no feixe prosencefálico medial, projetando-se no hipotálamo posterior e corpos mamilares. Ao longo de seu caminho ascendente, envia fibras para o núcleo interpeduncular, substância negra e tálamo. Um outro contingente de fibras atravessa o fórnix em direção ao septo e hipocampo. A via serotoninérgica ascendente dorsal origina-se principalmente no NDR e distribui-se para a matéria cinzenta periaquedutal (MCP), colículos superior e inferior e hipotálamo, onde se junta à via serotoninérgica ventral. A partir daí suas vias projetam-se para a amígdala e neocórtex. As vias serotoninérgicas descendentes originam-se dos núcleos da rafe bulbares, entre os quais está o núcleo magno da rafe, do qual partem vias que se projetam no corno dorsal da medula. Estas vias constituem um importante sistema descendente de controle da dor (Graeff & Brandão, 1999). Outras regiões cerebrais como a linha média do tálamo e o núcleo supraquiasmático do hipotálamo recebem fibras serotoninérgicas de ambos os núcleos da rafe (Azmitia & Segal, 1978). A Tabela 2 mostra as principais vias serotoninérgicas, suas projeções e implicações fisiológicas e clínicas.

Tabela 2: Principais vias serotoninérgicas (extraído de Graeff & Brandão, 1999).

ORIGEM	PROJEÇÕES	IMPLICAÇÕES FISIOLÓGICAS E CLÍNICAS
Núcleo Mediano da Rafe	Formação reticular, tálamo e áreas inervadas pelo feixe prosencefálico medial (por exemplo, o hipocampo)	Regulação do fluxo sanguíneo cerebral, sono e enxaqueca, tolerância ao estresse persistente, inibição comportamental, impulsividade.
Núcleo Dorsal da Rafe	Colículos, matéria cinzenta periaquedutal, amígdala, gânglios da base, neocórtex, hipocampo	Estimulado por eventos aversivos, regulação do comportamento defensivo, ansiedade.
Núcleo Magno da Rafe	Medula espinhal	Vias descendentes inibitórias da dor

Azmitia & Segal (1978) estudaram as projeções serotoninérgicas ascendentes em ratos através da técnica de auto-radiografia, para visualização da radioatividade emitida. Os resultados obtidos com essa pesquisa mostram seis tratos de fibras serotoninérgicas ascendentes. Esses tratos foram classificados segundo a origem mesencefálica (NMR e NDR), de acordo com a veiculação pelo fascículo prosencefálico medial ou segundo projeção extrínseca a essa via. Os tratos são os seguintes:

- 1) Trato prosencefálico do NDR: os axônios desse trato se deslocam ventrolateralmente a partir do NDR, através do fascículo prosencefálico medial e projetam-se, principalmente, nas áreas prosencefálicas laterais (gânglios da base, amígdala, córtex piriforme);
- 2) Trato prosencefálico do NMR: os axônios desse trato se deslocam ventromedialmente a partir do NMR, projetando-se através do fascículo

prosencefálico medial, sobretudo nas áreas prosencefálicas mediais (córtex do cíngulo, área septal medial, neo-estriado, hipocampo, fórnix, órgão subfornical, núcleo paraventricular, núcleo supraquiasmático, região periventricular do terceiro ventrículo, núcleos olfatórios anteriores);

- 3) Trato cortical do NDR: os axônios desse trato posicionam-se ventrolateralmente ao fascículo longitudinal medial e se projetam para o caudado-putamen e córtex parieto-temporal;
- 4) Trato periventricular do NDR: Os axônios desse trato estendem-se imediatamente abaixo do aqueduto mesencefálico e projetam-se rostralmente na região periventricular do tálamo e hipotálamo;
- 5) Trato arqueado do NDR: os axônios desse trato curvam-se lateralmente a partir do NDR, atingindo a margem ventro-lateral do mesencéfalo, e projetam-se no núcleo ventro-lateral do corpo geniculado lateral e núcleos supraquiasmáticos hipotalâmicos;
- 6) Trato medial da rafe: os axônios desse trato têm origem no NDR e NMR, estende-se ventralmente pelo fascículo retro-reflexo e projeta-se no núcleo interpeduncular, corpo mamilar, substância negra e fibras da comissura pré-óptica.

Além disso, fascículos isolados de menor densidade, originados no NMR e NDR, são veiculados pelos tratos mamilotegmentar (para os corpos mamilares), fascículo retro-reflexo (para a habênula lateral, órgão sub-comissural, tálamo), mamilotalâmico (para o tálamo anterior, estria medular e núcleos habenulares), fascículo periventricular do hipotálamo (para o hipotálamo e região periventricular do tálamo), olfato-habenular lateral (para o tálamo e habênula lateral), estria terminal (para o núcleo do leito da estria terminal), complexo amigdalóide, tubérculo-hipotalâmico (para o tubérculo olfatório, ilhas Calleja, núcleos olfatórios anteriores).

A Figura 3 ilustra os seis tratos de fibras serotonérgicas ascendentes originadas nos núcleos dorsal e mediano da rafe, segundo Azmitia & Segal (1978). Vale lembrar que essas fibras seguem um estreito paralelismo com as vias noradrenérgicas e dopaminérgicas.

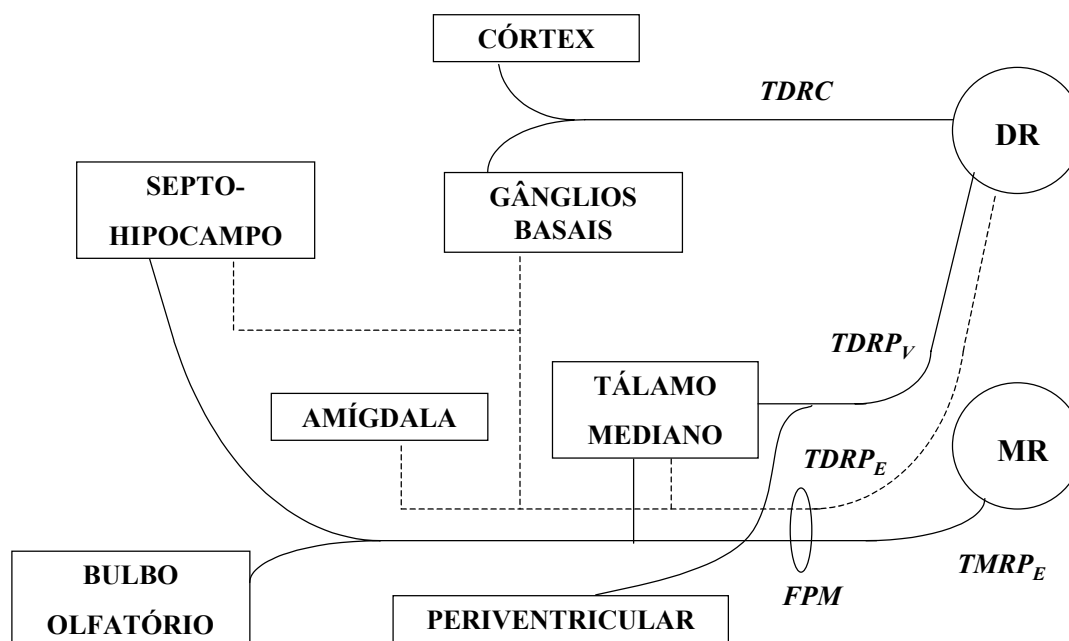


Figura 3: Representação esquemática das principais vias serotonérgicas ascendentes originárias do núcleo mediano da rafe (MR) e do núcleo dorsal da rafe (DR). TDR_C (*trato dorsal da rafe-cortical*); TDRP_V (*trato dorsal da rafe-periventricular*); TDRP_E (*trato dorsal da rafe-prosencefálico*); TMRP_E (*trato mediano da rafe-prosencefálico*); FPM (*feixe prosencefálico medial*). Extraído de Graeff, 1999.

Outro estudo demonstrou que grande parte das fibras nervosas, originadas nos núcleos mediano e dorsal da rafe, projeta-se também, para a MCP, colículos inferior e superior e para o hipotálamo posterior, antes de penetrarem no feixe prosencefálico medial (Nieuwenhuys, 1985).

6.2 Receptores serotoninérgicos

Diversos estudos fisiológicos têm demonstrado múltiplos receptores para a 5-HT no sistema nervoso central. Esses receptores possuem diferente responsividade a fármacos e papéis fisiológicos distintos, possibilitando uma variedade de funções desse mediador.

Peroutka & Snyder (1979), realizaram estudos para o reconhecimento de alguns receptores serotoninérgicos e, através da técnica de *binding*, identificaram os receptores 5-HT₁ e 5-HT₂. A partir daí, algumas drogas passaram a ser identificadas de acordo com sua seletividade a esses receptores.

Baseado nessas descobertas, diversos estudos posteriores demonstraram outros tipos de receptores e suas subpopulações e, baseado em novos critérios, os receptores serotoninérgicos foram classificados em 5-HT₁ (5-HT_{1A}, 5HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E}, 5-HT_{1F}), 5-HT₂ (5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}), 5-HT₃ e 5-HT₄ (Pedigo *et al.*, 1981; Gozlan *et al.*, 1983; Hoyer *et al.*, 1985; Heuring & Peroutka, 1987; Kilpatrick *et al.*, 1987; Humphrey *et al.*, 1993).

Em 1994, Martin & Humphrey classificaram mais quatro tipos: 5-HT_{5A}, 5-HT_{5B}, 5-HT₆ e 5-HT₇, constituindo assim, três novas famílias de receptores serotoninérgicos.

Com isso, a 5-HT pode apresentar diferentes funções nos diversos sistemas cerebrais, dependendo do subtipo de receptor serotoninérgico específico para o neurotransmissor (Pazos & Palacios, 1985; Cheetham, 1990).

Os receptores 5-HT_{1A} têm uma distribuição ampla no cérebro de várias espécies, incluindo o homem, sendo particularmente abundantes nos núcleos da rafe e em áreas límbicas, como o hipocampo, o septo, a amígdala e o córtex entorrinal (Pazos

& Palácios, 1985, Pazos *et al.*, 1987, Palácios, 1990).

Nos nerônios da rafe, os receptores 5-HT_{1A} estão localizados, principalmente, no nível pré-sináptico, sendo autoreceptores somatodendríticos que regulam a taxa de disparos de neurônios serotonérgicos (Hall *et al.*, 1985; Vergé *et al.*, 1985, 1986). Por outro lado, nas estruturas límbicas, a localização dos receptores 5-HT_{1A} é principalmente no nível pós-sináptico (Hall *et al.*, 1985; Vergé *et al.*, 1985, 1986). Esses receptores são considerados importantes por estarem, possivelmente, envolvidos na regulação de comportamentos emocionais e afetivos, e no mecanismo de ação dos agentes terapêuticos usados na ansiedade (Graeff, 1997).

Os receptores equivalentes aos 5-HT_{1B} de roedores em humanos são os 5-HT_{1D}. Esses funcionam como autoreceptores sobre os neurônios corticais terminais. São também encontrados em tecidos periféricos.

As famílias 5-HT₂, 5-HT₃ e 5-HT₄ foram identificadas no sistema nervoso periférico e no sistema nervoso central (Chopin & Briley, 1987; Palacios, 1990; Martin & Humphrey, 1994).

A ativação dos receptores 5-HT_{1A} pós-sinápticos desencadeia hiperpolarização, inibindo a atividade neuronal e possibilitando o efeito ansiolítico. Já a ativação de receptores 5-HT_{2A}, 5HT_{2C} e 5-HT₃ propicia a despolarização neuronal, favorecendo processos excitatórios e, podem produzir um efeito ansiogênico (Schreiber & De Vry, 1993).

Com base nesses achados, foi sugerido que diferentes subtipos de receptores serotonérgicos, mediando distintos mecanismos serotonérgicos, estão envolvidos na gênese da ansiedade e outras alterações emocionais.

Uma das regiões de maior concentração de receptores 5-HT_{1A} pós-sinápticos é a formação hipocampal. Os receptores 5-HT_{1A} estão ligados pela proteína G ao seu

sistema de segundo mensageiro, que envolve a inibição da adenilciclase. Eles estão localizados pré e pós-sinapticamente. Os pré-sinápticos são autoreceptores em corpos celulares e dendritos de neurônios serotoninérgicos nos núcleos da rafe, particularmente no núcleo dorsal da rafe (NDR) (Vergé *et al.*, 1985; Sotelo *et al.*, 1990). Sua estimulação por agonistas 5-HT_{1A}, tais como (±)-8-hidroxi-dipropilamino-tetralina (8-OH-DPAT), buspirona, ipsapirona ou gepirona, diminui a taxa de disparos dos neurônios da rafe e a liberação de 5-HT do terminal nervoso (Sharp *et al.*, 1989).

As evidências mostradas por Hjorth & Magnusson (1988), sugerindo que o 8-OH-DPAT estimula preferencialmente autoreceptores de corpos celulares serotoninérgicos têm uma implicação importante no entendimento dos mecanismos envolvidos na regulação da atividade de neurônios serotoninérgicos centrais. Esses dados foram confirmados pelos resultados de Sinton & Fallon (1988), que verificaram que esta droga inibe completamente a ativação de neurônios serotoninérgicos nos núcleos dorsal e mediano da rafe.

Deakin e colaboradores (1994) propuseram que a 5-HT seria um modulador de vários sistemas no cérebro, que medeiam vários tipos de respostas adaptativas à aversão, o que mostra a necessidade de se compreender as várias formas de eventos aversivos, como também os diversos subsistemas anatômicos e neuroquímicos serotoninérgicos.

Parece que a 5-HT exerce um duplo papel na regulação do comportamento de defesa e, como consequência, dos estados da ansiedade. Assim, a microinjeção de 5-HT ou de agonistas serotoninérgicos em estruturas prosencefálicas, como a amígdala, parece exercer efeito ansiogênico. Por outro lado, a manipulação farmacológica que determina aumento nos níveis de serotonina na MCPD promove um efeito inibitório sobre a ansiedade. Portanto, isso pode contribuir para a hipótese da existência de dois sistemas serotoninérgicos independentes desenvolvendo diferentes funções comportamentais: a 5-

HT facilitaria a defesa na amígdala, porém a inibiria na MCPD. É provável que a 5-HT facilitaria o comportamento defensivo eliciado por perigo potencial ou distal na amígdala, mas na MCPD inibiria a expressão de resposta do tipo luta/ fuga que são adaptativas somente quando o estímulo ameaçador está próximo do animal (Graeff, 1999).

É interessante observar que os efeitos ansiogênicos, inicialmente obtidos com a 5-HT, provinham, na maioria das vezes, da utilização de modelos de conflito, os quais envolviam condicionamento e inibição comportamental. Quando, no entanto, o estímulo aversivo levava à emissão de respostas motoras, drogas serotoninérgicas causavam efeitos opostos. Assim, foi sugerido que os diferentes estímulos aversivos apresentados e as diferentes respostas comportamentais medidas nesses modelos podem estar relacionados a diferentes subtipos de ansiedade (Handley & McBlane, 1993).

Levando em conta a hipótese de que o sistema nervoso central possui mais de um mecanismo de controle da ansiedade, e que estes são diferentemente afetados pela 5-HT, Deakin & Graeff (1991) propuseram uma teoria levando em consideração as diferenças anatômicas e funcionais das diferentes vias serotoninérgicas e os diferentes tipos de receptores possivelmente envolvidos na funcionalidade dessas vias. Com isso, projeções do NDR a receptores do tipo 5-HT₂ e talvez 5-HT₃ na amígdala, estariam relacionadas à modulação de respostas frente a eventos aversivos agudos, facilitando a resposta de esquiva, ansiedade e medo condicionado. Um excesso na neurotransmissão a receptores 5-HT₂ leva a sintomas de ansiedade. Por outro lado, as projeções a receptores 5-HT_{1A} hipocámpais originadas do NMR modulariam respostas desencadeadas por eventos aversivos continuados, com um papel sobre as conseqüências comportamentais dos animais, promovendo tolerância ao estresse. Uma falha nesse sistema ocasionada pelo excesso de glicocorticóides, estresse crônico,

dificuldades psicossociais ou excesso de ansiedade podem desencadear os sintomas de depressão.

7. NÚCLEO MEDIANO DA RAFE

Dahlström & Fuxe (1964) demonstraram a existência de nove grupos de núcleos de células no cérebro contendo serotonina, através da técnica de histofluorescência, e que estes estavam concentrados nos núcleos da rafe, no tronco cerebral. A Figura 4 ilustra uma nomenclatura alfanumérica, adotada por estes pesquisadores, para grupos de células serotoninérgicas de B₁ a B₉. Os mais caudais, situados no bulbo, têm projeções descendentes e participam do controle sináptico (B₁ a B₃) e da modulação endógena da dor (B₄). Os mais rostrais (B₅ a B₉) são importantes na regulação do ciclo sono-vigília e na modulação de comportamentos motivacionais e emocionais (Lent, 2001).

Dentre os núcleos da rafe, o NMR e o NDR são os que apresentam o maior número de neurônios serotoninérgicos. O NDR corresponde ao grupo de células B₆ e B₇ e o NMR ao grupo de células B₈. Os demais núcleos da rafe apresentam um menor número de células serotoninérgicas. O grupo de células B₉ está localizado no tegmento ventrolateral da ponte e do mesencéfalo, e os grupos B₁ a B₅ se localizam na parte caudal da rafe e apresentam projeções ao prosencéfalo através de dois grandes feixes: um que se dirige para a MCP central e outro para a parte ventral do tegmento (Törk & Hornung, 1990).

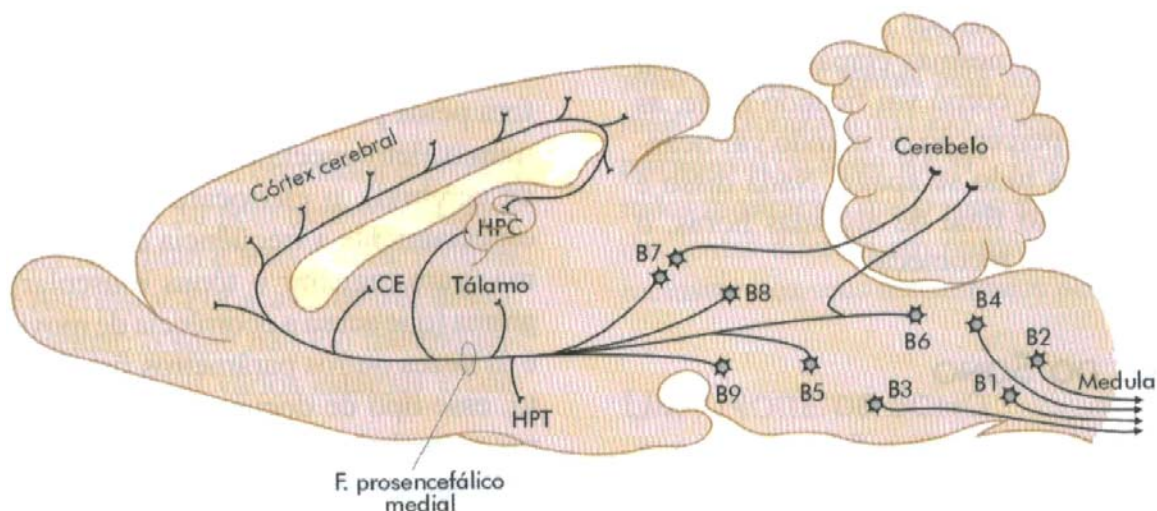


Figura 4: Sistemas moduladores serotoninérgicos (grupo B) que apresentam neurônios concentrados na linha média do tronco encefálico e mesencéfalo. Os mais rostrais emitem axônios ascendentes enquanto os mais caudais projetam para a medula. CE (*corpo estriado*); HPC (*hipocampo*); HPT (*hipotálamo*). Extraído de Lent, 2001.

Tem-se sugerido que os núcleos dorsal e mediano da rafe, correspondem aos grupos B₆ e B₇, e B₈ de Dahlström & Fuxe (1964), respectivamente e representam a fonte principal de neurônios serotoninérgicos que envia projeções por vias ascendentes (Bobillier *et al.*, 1975; Azmitia & Segal, 1978; Molliver, 1987).

A Tabela 3 apresenta as correspondências entre os grupos B₁-B₉ e as estruturas e núcleos contendo neurônios serotoninérgicos de acordo com a terminologia usada por Dahlström & Fuxe (1964).

As fibras que partem do NDR são finas e difusas, com varicosidades pequenas ou granulares (fibras D). Essas se ramificam em direção às estruturas alvo. A incidência de sinapses com essas fibras é ainda controversa. Por outro lado, as fibras que partem do NMR são grossas e apresentam grandes botões arredondados ou ovais (fibras M), cujos terminais estabelecem sinapses assimétricas bem definidas com o soma e os dendritos das células alvo. Esses dois sistemas provavelmente coexistem em todas as áreas do

cérebro, mas sua distribuição pode variar consideravelmente: o córtex cerebral é a região que recebe mais intensamente os dois tipos de fibras; o estriado recebe inervação exclusivamente do sistema de fibras varicosas finas, a partir do NDR, enquanto o giro dentado recebe alta concentração das chamadas “fibras cestos” originadas do NMR (Kosofsky & Molliver, 1987; Mamounas & Molliver, 1988; Törk, 1990).

Tabela 3: Descrição anatômica dos grupos de células serotoninérgicas na rafe e na formação reticular, e a classificação correspondente apresentada por Dahlström & Fuxe (1964). Extraído de Törk, 1990.

Estrutura contendo neurônios serotoninérgicos	Grupos descritos por Dahlström e Fuxe
Núcleo pálido da rafe	B ₁
Núcleo obscuro da rafe	B ₂
Núcleo obscuro da rafe, parte dorsolateral	B ₄
Núcleo magno da rafe	B ₃
Medula oblonga ventrolateral rostral	B ₃
Núcleo reticular paragigantocelular lateral	B ₃
Medula oblonga ventrolateral caudal	B ₁
Núcleo mediano da rafe, parte caudal	B ₅
Núcleo mediano da rafe, parte rostral	B ₈
Núcleo dorsal da rafe, parte caudal	B ₆
Núcleo principal dorsal da rafe, parte rostral	B ₇
Núcleo linear caudal	B ₈
Núcleo pontino oral	B ₈ /B ₉
Região supralemniscal	B ₉

Lesões do septo e hipocampo, e também do NMR parecem desencadear um quadro de desinibição do comportamento locomotor e exploratório (Soubrié, 1986; Avanzi *et al.*, 1998). Resultados experimentais implicam as projeções serotoninérgicas dos núcleos da rafe para o hipocampo na mediação do comportamento de congelamento

(Graeff & Silveira Filho, 1978).

Injeções centrais no NMR de 8-OH-DPAT levam a um aumento na atividade locomotora do animal, enquanto que essa mesma injeção no NDR diminui a atividade locomotora e os levantamentos. Por outro lado, injeções de 5-HT no NMR têm um efeito inibitório, enquanto que no NDR têm um efeito excitatório. A diferença entre os efeitos produzidos pelo 8-OH-DPAT e pela 5-HT está relacionada à potência relativa desses dois compostos: a 5-HT é mais potente no NDR que no NMR, sendo que o oposto acontece com o 8-OH-DPAT (Hillegaart, 1990; Hillegaart, *et al.*, 1991).

Tais resultados sugerem que esses dois núcleos da rafe têm diferentes papéis na regulação neuronal da atividade locomotora de ratos, e a explicação para os efeitos obtidos seria fundamentada na estimulação de autoreceptores somatodendríticos 5-HT_{1A}, suprimindo os disparos neuronais serotoninérgicos do NMR e do NDR (Hillegaart, 1990; Hillegaart, *et al.*, 1991).

Além disso, lesões eletrolíticas do NMR aumentam drasticamente a locomoção no campo aberto e causam uma significativa redução no número de levantamentos (Wirtshafter *et al.*, 1980; Avanzi *et al.*, 1998). Essa redução no número de levantamentos também foi observada com lesões do septo e do hipocampo (Jacobs *et al.*, 1974). Os animais com lesão desse núcleo da rafe gastam menos tempo que os animais controle farejando um objeto novo colocado no braço aberto do labirinto em cruz elevado (Wirtshafter & Asin, 1982).

A destruição dos núcleos da rafe poderia reduzir a tendência exploratória ou talvez diminuir a atenção para um estímulo externo. Talvez, a redução no número de levantamentos observada em animais lesados e avaliados no campo aberto, possa ser o reflexo da tendência exploratória reduzida (Wirtshafter & Asin, 1982; Albinsson *et al.*, 1996).

Entretanto, resultados conflitantes são relatados na literatura. Muitas pesquisas com lesão do NMR com 5,7-DHT, neurotoxina seletiva para neurônios serotoninérgicos, não constataram um aumento da atividade motora (Hole *et al.*, 1976; Lorens, 1978). Outros estudos evidenciaram que o decréscimo da função serotoninérgica reduziu a atividade no campo aberto (Marsden & Curzon, 1976; Gerson & Baldessarini, 1980). Nessa mesma abordagem, tem-se demonstrado que células localizadas no NMR ou em sua proximidade imediata, exercem influência inibitória sobre a atividade motora. Estes estudos foram realizados com estimulação química deste núcleo através da excitação de neurônios por meio de injeção local de aminoácidos excitatórios, desencadeando supressão comportamental (Wirtshafter & McWilliams, 1987; Wirtshafter *et al.*, 1989).

8. MEDO CONDICIONADO

Segundo Bandler & Carrive (1988), a reação de defesa é o resultado de alterações do padrão comportamental e cardiovascular frente a estímulos ameaçadores ou estressantes. Quando um animal é confrontado com uma ameaça à sua integridade física ou à própria sobrevivência, seja esta representada por um predador ou um agressor da mesma espécie, seja por uma simples mudança no ambiente, ele apresenta um conjunto de respostas comportamentais e neurovegetativas que caracterizam a reação de medo. Esse conjunto de respostas, características da espécie, foi chamado de reações de defesa espécie-específicas (Bolles, 1970). Em ratos e camundongos a reação de defesa mais comum é o congelamento.

Em 1968, Blanchard e colaboradores verificaram um aumento nos níveis de *crouching* (postura de permanecer agachado) após a administração de um único choque. Propuseram, então, que essa postura poderia ser usada como índice de medo (Blanchard

& Blanchard, 1969). A postura de agachar sugerida por Blanchard tem sido substituída pela resposta de congelamento como medida do medo. O congelamento é um padrão comportamental complexo e coordenado caracterizado pela ausência de todos os movimentos corporais, exceto movimentos respiratórios (Bolles & Collier, 1976).

Alterações inesperadas no ambiente são suficientes para causar congelamento (Hoffer, 1970; Bolles & Collier, 1976). Esse comportamento é uma maneira efetiva de evitar um provável perigo, quando a fuga e a esquiva são impossíveis. A aprendizagem também desempenha um papel importante quando um estímulo ativa o sistema de medo. Estímulos neutros como sons, luz, que isoladamente não eliciam resposta de medo, podem produzi-la através do condicionamento Pavloviano, onde o estímulo condicionado é capaz de produzir alguma resposta condicionada de medo. Isto ocorre quando um estímulo neutro é indicador de um estímulo naturalmente aversivo, como um choque elétrico (Fanselow & Bolles, 1979). Após uma sessão de choques nas patas, ocorre o congelamento por alguns minutos. A quantidade de congelamento varia com a intensidade e o número de choques, sugerindo que esse comportamento pode ser um indicativo de medo (Fanselow & Bolles, 1979). O comportamento de congelamento também pode ser desencadeado por estimulação elétrica e química de algumas estruturas cerebrais (Krieger & Graeff, 1985; Melo *et al.*, 1992).

A medida de congelamento pode oferecer um método bastante conveniente e sensível para o estudo do medo condicionado (Bouton & Bolles, 1980; Fanselow & Baackes, 1982). Nessa condição ocorrem também alterações autonômicas como aceleração dos batimentos cardíacos e aumento da frequência respiratória (Hoffer, 1970).

Vale lembrar que uma resposta incondicionada ao choque elétrico é sempre uma atividade motora explosiva acompanhada por taquicardia. Essa resposta pode

variar de acordo com a intensidade do choque que dura um breve período de tempo. A possibilidade do confronto com um estímulo que põe em risco a sobrevivência do indivíduo, gradualmente dá lugar a uma inatividade, resposta condicionada, que pode ser referida como congelamento. Esse comportamento sempre ocorre em resposta a um sinal associado ao choque (Obrist *et al.*, 1972; Fanselow, 1982; Fanselow, 1984).

Hashimoto e colaboradores (1999) sugeriram que a facilitação da neurotransmissão serotoninérgica diminui a ansiedade, já que inibidores de recaptação de serotonina são efetivos no tratamento de distúrbios de ansiedade. O comportamento de congelamento induzido pelo estresse de medo condicionado foi atenuado pelo inibidor seletivo de recaptação de serotonina, 5-hidroxi-l-triptofano.

Todos os animais apresentam congelamento depois do choque, mas há uma variabilidade considerável quanto ao momento em que se inicia este comportamento (Bolles & Riley, 1973). Também com um aumento na intensidade ou duração do choque, há um aumento na agressão, que é mais pronunciada com o pré-tratamento com naloxone (Azrin *et al.*, 1964; Dreyer & Church, 1968; Fanselow *et al.*, 1980; Fanselow, 1986).

A estimulação da via serotoninérgica que se origina do NMR determina uma inibição comportamental intensa, chegando mesmo ao congelamento, acompanhada por defecação e outras alterações neurovegetativas características da resposta emocional do rato (Graeff *et al.*, 1996).

Tem sido proposto que lesões hipocâmpais prejudicam a resposta de congelamento no condicionamento de medo discriminativo (Frankland *et al.*, 1998). Antoniadis & McDonald (2000) sugeriram a importância do hipocampo na discriminação de um contexto associado ao choque, com alterações na defecação e temperatura corporal. Lesões dessa estrutura, tanto eletrolítica quanto neuroquímica,

levam a uma diminuição no condicionamento contextual de medo (Maren *et al.*, 1997; Fanselow, 2000). Além disso, foi sugerido o envolvimento hipocampal na aquisição da memória contextual, já que lesões dessa estrutura bloqueiam o desempenho em tarefas que requerem a aprendizagem e memória de relações espaciais (Olton *et al.*, 1979; Morris *et al.*, 1986; Gewirtz *et al.*, 2000; Maren & Holt, 2000; Chan *et al.*, 2001; Redish, 2001).

Mongeau e colaboradores (1997), apontaram o hipocampo como uma estrutura central envolvida com a secreção de glicocorticóides durante o estresse. Esses autores enfatizaram que esse aumento na secreção de glicocorticóides tem sido observado em pacientes com depressão.

Enquanto o choque é um estímulo incondicionado aversivo que induz uma resposta de dor, o estímulo de medo condicionado provoca uma resposta antinociceptiva que reduz o impacto do choque subsequente (Fanselow, 1984). Outro aspecto da resposta de medo é a ativação de mecanismos endógenos de controle da dor, sendo que o animal amedrontado responde menos a estímulos nociceptivos (Coimbra *et al.*, 1992; Coimbra & Brandão, 1997; Castilho *et al.*, 1999). O modelo perceptivo-defensivo-recuperativo de medo e dor assume que o medo estimula a liberação de endorfinas inibindo assim, a dor e os comportamentos recuperativos que poderiam competir com o comportamento defensivo (Bolles & Fanselow, 1980).

Foi sugerido que a analgesia condicionada é um componente da reação de defesa, assim como o comportamento defensivo espécie-específico. A estimulação do NMR como estímulo incondicionado produz analgesia condicionada (Fanselow & Helmstetter, 1988). Assim, é possível que as respostas aversivas resultantes da estimulação do NMR sejam correlatas das respostas de medo observadas em modelos animais de ansiedade. De fato, observou-se que o midazolam, clordiazepóxido e

diazepam, compostos ansiolíticos do grupo dos benzodiazepínicos, são capazes de atenuar significativamente a analgesia condicionada, referida acima (Fanselow & Helmstetter, 1988).

Foi sugerido que projeções do NMR para o septo e hipocampo estariam envolvidas na mediação do comportamento de congelamento, pois lesões eletrolíticas desse núcleo inibem a resposta de congelamento condicionado ao contexto (Avanzi *et al.*, 1998). Lesões pós-treino do hipocampo também induzem uma diminuição nesse comportamento, mas esse efeito é menos pronunciado conforme se aumenta o intervalo entre o treino e a lesão (Maren *et al.*, 1997). Tem sido sugerido que o papel do hipocampo no medo condicionado seria o de promover a transferência de uma configuração espacial do contexto para a amígdala, onde ocorreria então, a sua associação com os choques, determinando o processo de condicionamento (Sutherland & McDonald, 1990; Fendt & Fanselow, 1999).

Projeções hipocámpais transmitem os mais complexos tipos de sinais. Assim, projeções hipocámpais para a amígdala convergem no núcleo amigdalóide lateral (LeDoux *et al.*, 1987). Essas vias podem ser a porta de entrada para as funções emocionais que são organizadas através da amígdala (LeDoux *et al.*, 1990a; LeDoux *et al.*, 1990b).

A amígdala possui um papel importante na regulação do comportamento defensivo, basicamente porque funciona como um filtro sensorial para os estímulos com propriedades aversivas. Lesões dessa estrutura levam a uma diminuição do comportamento de medo eliciado pela apresentação de um estímulo aversivo ou um estímulo previamente pareado com choque nas patas (Blanchard & Blanchard, 1972; Kim *et al.*, 1993). Outras respostas condicionadas como hipertensão, bradicardia, antinocicepção, são bloqueadas com lesão da amígdala, (Kapp *et al.*, 1979; Iwata *et al.*,

1986; Helmstetter & Bellgowan, 1993). Assim, a amígdala parece estar envolvida na regulação de um estado motivacional-emocional necessário para a eliciação ou manutenção das reações de defesa típicas da espécie (Blanchard & Blanchard, 1972).

Acredita-se que a amígdala recebe informações sobre estímulos visuais aversivos através de duas vias. Os estímulos visuais são processados primeiramente pelo núcleo geniculado lateral do tálamo, que transmite a informação diretamente para a amígdala. Essa transmissão rápida permite a resposta imediata ao possível perigo. Enquanto isso, o córtex visual, também recebe a informação do tálamo e, com um percentual maior de sofisticação e tempo, determina o grau de ameaça do estímulo. Dependendo de sua aversividade, esta informação é retransmitida à amígdala gerando um aumento na frequência cardíaca, na pressão arterial e contração muscular. Porém, se o córtex avaliar que o estímulo visual não gera risco para o organismo, uma mensagem para a amígdala irá suprimir a resposta do medo (LeDoux, 1994).

Baseado em estudos com lesões e em experimentos utilizando traçadores anatômicos, foi sugerido que as informações sobre estímulos condicionados e incondicionados são transmitidos ao núcleo central e basolateral da amígdala, e às regiões subcorticais que controlam a expressão das respostas condicionadas motoras e autonômicas. O núcleo lateral da amígdala passou a ser visto como uma região que recebe as aferências de estímulo condicionado no condicionamento de medo, e o núcleo central como a interface com sistemas de controle de resposta, sendo a via de saída da informação processada nessa estrutura (LeDoux, 1996).

Diferentes projeções eferentes da amígdala parecem mediar diferentes respostas de medo. Assim, projeções para o núcleo pontino caudal medeiam o sobressalto potencializado pelo medo; eferências para o hipotálamo lateral e bulbo medeiam as respostas autonômicas; e projeções para a matéria cinzenta periaquedutal

são críticas para o congelamento e a antinocicepção (LeDoux, 1996; Fendt & Fanselow, 1999). A Figura 5 mostra as diferentes eferências da amígdala que controlam diferentes respostas de medo condicionado (LeDoux, 1996).

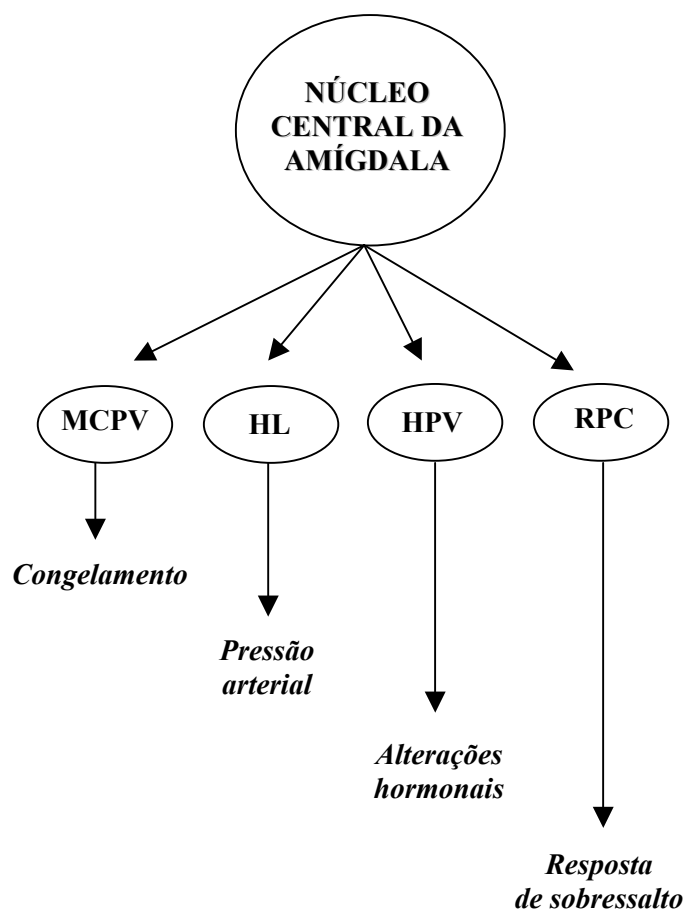


Figura 5: Diferentes eferências da amígdala que controlam diferentes respostas de medo condicionado. MCPV (*Matéria Cinzenta Periaquedutal Ventral*); HL (*Hipotálamo Lateral*); HPV (*Hipotálamo Paraventricular*); RPC (*Núcleo Reticulopontino Caudal*). Extraído de LeDoux, 1996.

Na presença de perigo ou de estímulos que sinalizam o perigo, ocorre a expressão de respostas comportamentais, autonômicas e endócrinas, e a modulação dos reflexos. Cada uma dessas respostas é controlada por um grupo diferente de eferências

do núcleo central da amígdala. Lesões do núcleo central da amígdala bloqueiam a expressão de todas essas respostas, enquanto que lesões de vias eferentes bloqueiam somente certas respostas (LeDoux, 1996).

Alguns trabalhos indicam que a MCP também está envolvida com a integração e a elaboração de estados motivacionais aversivos, sendo que a MCP ventral (MCPV) apresenta grande importância na regulação do comportamento defensivo (Adams, 1979; Graeff, 1981). Lesões eletrolíticas da MCPV induzem uma diminuição no congelamento e um aumento da atividade exploratória observada durante a sessão de condicionamento, enquanto que a lesão da MCPD interfere na defesa ativa (Fanselow, 1991; Fanselow *et al.*, 1995; De Oca *et al.*, 1998).

Ratos expostos ao contexto associado com o choque nas patas apresentam um aumento na expressão de *fos* na MCP ventrolateral, e esse efeito pode ser inibido por microinjeções unilaterais de lidocaína no núcleo central da amígdala (Carrive *et al.*, 1997; Carrive *et al.*, 2000). Imobilidade e uma queda na pressão arterial são respostas que ocorrem durante a estimulação da MCPV de gatos (Lovick, 1991). Além disso, o congelamento a um estímulo aversivo inato, como um gato, também é atenuado por lesões da MCPV (De Oca *et al.*, 1998). Lesões neuroquímicas da MCPV também promovem uma redução do congelamento condicionado (Kierman & Cranney, 1992). Por outro lado, a MCP ventro-lateral não parece estar relacionada a respostas condicionadas como esquiva ou hipertensão, mas é uma estrutura crítica para a mediação das respostas de antinocicepção e congelamento (LeDoux *et al.*, 1988; Fanselow, 1991; Kim *et al.*, 1993; Helmstetter & Tershner, 1994; Vianna *et al.*, 2001).