

Ansiedade experimental humana

Human experimental anxiety

FREDERICO GUILHERME GRAEFF¹

¹Professor titular da Divisão de Psiquiatria do Departamento de Neurologia, Psiquiatria e Psicologia Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Recebido: 27/07/2007 – Aceito: 07/08/2007

Resumo

Contexto: A ansiedade experimental no ser humano constitui-se em ponte entre os modelos animais e os ensaios clínicos. **Objetivo:** Este artigo focaliza métodos químicos e psicológicos utilizados para provocar ansiedade experimental em seres humanos. **Métodos:** Realizou-se revisão seletiva da literatura. **Resultados:** Os desafios farmacológicos têm sido usados principalmente para induzir ataques de pânico em pacientes com transtorno de pânico, os quais são mais sensíveis a eles que indivíduos normais ou pacientes portadores de outros transtornos psiquiátricos. Uma das mais importantes contribuições deste método é a de ter mostrado que os agentes panicogênicos mais seletivos, como o lactato ou a inalação de CO₂, não ativam o eixo hormonal do estresse. Entre os métodos psicológicos, destacam-se o condicionamento de respostas elétricas da condutância da pele, cujo perfil farmacológico se aproxima daquele do transtorno de ansiedade generalizada, e o teste da simulação do falar em público, cuja farmacologia é semelhante à do transtorno de pânico. **Conclusões:** Tais resultados salientam a diferença entre a neurobiologia da ansiedade e a do pânico.

Graeff, F.G. / Rev. Psiq. Clín. 34 (5); 251-253, 2007

Palavras-chave: Ansiedade antecipatória, pânico, agentes panicogênicos, resposta condicionada da condutância da pele, simulação do falar em público.

Abstract

Background: Human experimental anxiety methods bridge the gap between animal models and clinical assays. **Objective:** This article is focused on chemical and psychological procedures used to generate experimental anxiety in human beings. **Methods:** A selective review of the literature has been carried out. **Results:** Pharmacological challenges have been mainly used to induce panic attacks in panic disorder patients, who are more susceptible than normal individuals or patients with other psychiatric disorders. One of the most important contributions of this method is to have shown that the most selective panicogenic agents, such as lactate or CO₂ inhalation, do not activate the hormonal stress axis. Among the psychological methods stand the conditioning of the electrical skin conductance response, which has a pharmacological profile similar to that of generalized anxiety disorder, and the simulated public speaking test, which is pharmacologically similar to panic disorder. **Conclusions:** These results highlight the difference between the neurobiology of anxiety and that of panic.

Graeff, F.G. / Rev. Psiq. Clín. 34 (5); 251-253, 2007

Key-words: Anticipatory anxiety, panic, panicogenic agents, conditioned skin conductance response, simulated public speaking.

Introdução

Modelos animais de ansiedade vêm sendo utilizados na investigação pré-clínica para selecionar novos fármacos com potencial terapêutico para os transtornos de ansiedade, bem como para investigar seu mecanismo de ação, ou ainda para testar hipóteses sobre a fisiopatologia desses transtornos (Graeff e Zangrossi, 2002). Por serem menos práticos, mais caros e, sobretudo, por limites éticos, experimentos que induzem ansiedade ou emoções correlatas em seres humanos são menos freqüentemente empregados. Contudo, apesar de tais limitações, podem constituir-se em importante elo entre a pesquisa básica realizada em animais de laboratório e testes terapêuticos conduzidos em pacientes.

Neste artigo, mostramos exemplos da contribuição de testes de ansiedade experimental humana para o entendimento das diferenças entre o estado emocional associado à ansiedade antecipatória (de agora em diante, apenas ansiedade), condição característica do transtorno de ansiedade generalizada (TAG), e aquele partilhado por outras condições patológicas, como o transtorno de pânico (TP) e o transtorno de ansiedade social (TAS). Que se trata de dois estados neurobiológicos distintos já é indicado pela resposta farmacológica: o TAG e a ansiedade são aliviados rapidamente por doses relativamente baixas de ansiolíticos benzodiazepínicos (BZDs), enquanto o TP e o TAS respondem ao tratamento prolongado com medicamentos antidepressivos. Porém, a distinção fica mais clara quando examinamos as evidências proporcionadas pelos referidos testes experimentais.

Basicamente, há duas maneiras de produzir ansiedade experimental no ser humano: por meios químicos ou psicológicos. A primeira é representada, principalmente, pelos desafios (testes provocativos) químicos utilizados para induzir ataques de pânico. A segunda, por estímulos ou contextos ambientais que representem algum tipo de ameaça. Na seção a seguir, discutimos a ação diferencial de agentes panicogênicos sobre o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), sugerindo a distinção entre ansiedade e pânico. Na seguinte, mostramos diferenças no perfil farmacológico de dois testes psicológicos, indicando que estados emocionais distintos são gerados por eles.

Agentes panicogênicos e hormônios de estresse

Entre os agentes panicogênicos, podemos distinguir os seletivos, que induzem ataques de pânico em pacientes com diagnóstico de TP, mas são ineficazes em controles normais ou portadores de outros transtornos psiquiátricos. Entre estes, estão: a injeção de ácido láctico ou de colecistocinina (CCK) e a inalação de altas concentrações de gás carbônico (CO₂). A segunda categoria é a de agentes não-seletivos, como o antagonista α_2 -adrenérgico ioimbina, os agentes serotoninérgicos

1-(m-clorofenil) piperazina (mCPP) e fenfluramina, assim como o psicoestimulante cafeína. Esses agentes provocam ansiedade tanto em indivíduos sãos como em pacientes com TP, embora induzam mais ataques de pânico nestes últimos (Bourin *et al.*, 1998).

Os resultados de revisão da literatura mostraram que ataques de pânico induzidos por lactato e CO₂ não ativam o eixo HPA. Situação semelhante se verificou em ataques de pânico espontâneos, medidos em pacientes com TP situacional. Já os agonistas do receptor de colecistocinina do tipo B, tais como o CCK-4 e a pentagastrina, aumentam os hormônios do estresse, independentemente da ocorrência de AP e, dessa forma, parecem ativar diretamente o eixo HPA. O antagonista benzodiazepínico flumazenil, também utilizado como agente panicogênico, não aumenta os hormônios do estresse, mas esse fármaco não costuma induzir ataques de pânico consistentemente. Por sua vez, os agentes não seletivos mencionados anteriormente aumentam os níveis do hormônio do estresse de forma consistente. Pode-se concluir que o ataque de pânico não parece ativar o eixo HPA, em contraste com a ansiedade (Graeff *et al.*, 2005).

Tal conclusão é surpreendente, visto que sofrer um ataque de pânico é uma experiência muito estressante e a ativação do eixo HPA, um dos principais marcos da síndrome geral de ativação definida por Hans Selye. Assim sendo, este fato ilustra bem a contribuição do estudo experimental no ser humano para a conceituação de que a ansiedade e o pânico são estados neurobiológicos distintos.

Um experimento crítico para testar essa hipótese foi realizado por Mortimore e Anderson (2000), utilizando a inalação de 5% de CO₂ como desafio. Nesse estudo, mediu-se o efeito do agente liberador de serotonina (5-HT) d-fenfluramina na freqüência e intensidade dos ataques de pânico induzidos em pacientes com TP, bem como nas manifestações de ansiedade que precedem o ataque. Verificou-se que o fármaco acentuou estas últimas, porém atenuou os ataques de pânico induzidos pelo CO₂. Tal resultado referenda a hipótese de que a 5-HT aumenta a ansiedade enquanto diminui o pânico (Deakin e Graeff, 1991), a qual será discutida na seção seguinte. Curiosamente, o mesmo experimento realizado com o flumazenil como agente panicogênico mostrou que a d-fenfluramina tendeu (não significativamente) a acentuar os sintomas induzidos pelo fármaco (Bernik *et al.*, 2003). Tal inconsistência reforça a impressão de que o flumazenil não é um verdadeiro agente panicogênico.

Ameaças psicológicas e serotonina

Para testar a mencionada hipótese do duplo papel da 5-HT na ansiedade e no pânico (Deakin e Graeff, 1991), realizaram-se estudos farmacológicos em dois procedimentos que geram ansiedade experimental em seres humanos. O primeiro é o teste da resposta condicionada

de condutância elétrica da pele (RCP) e o segundo, o da simulação de falar em público (SFP). No teste da RCP, 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 da SFP, avalia-se por meio de escalas psicométricas o aumento da ansiedade produzida pelo ato de falar diante de uma videocâmara.

Uma revisão da literatura (Graeff *et al.*, 2003) mostrou que a extinção da RCP é facilitada por fármacos ansiolíticos, como o diazepam, a buspirona e a ritanserina, sendo prejudicada por agentes ansiogênicos, como a fenfluramina e a mCPP. Esse perfil farmacológico é semelhante ao da ansiedade e do TAG. Como esperado com base na hipótese em exame, os fármacos que supostamente aumentam a ação da 5-HT, como a fenfluramina e a mCPP, elevaram o índice de ansiedade, enquanto os que diminuem a ação da 5-HT reduziram o mesmo índice.

Tais estudos farmacológicos foram realizados em voluntários saudáveis, e até o momento nenhum estudo desse tipo foi conduzido em pacientes com transtornos de ansiedade. Contudo, um estudo comparativo entre controles saudáveis de pacientes com TP na ausência de tratamento farmacológico não demonstrou diferença no condicionamento da RCP entre os dois grupos, embora tenha evidenciado que os pacientes apresentavam maior número de flutuações espontâneas da condutância da pele, indicando maior emocionalidade (Del-Ben *et al.*, 2001).

Já o perfil farmacológico da SFP foi diverso, como também verificado na referida revisão (Graeff *et al.*, 2003). O aumento do fator ansiedade da escala psicométrica utilizada, verificado nas fases de preparação e execução da fala diante da videocâmara, não foi afetado por benzodiazepínicos, porém foi alterado por agentes serotonérgicos. Como esperado pela hipótese de Deakin e Graeff (1991), o aumento da 5-HT pela fenfluramina reduziu o medo de falar em público. Em sentido oposto, fármacos que presumivelmente diminuem a mesma ação, como o antagonista dos receptores 5-HT_{2A}, ritanserina, e os inibidores de recaptção de 5-HT, clomipramina e nefazodona, administrados agudamente (supostamente por ação pré-sináptica), aumentaram a intensidade ou a duração do medo de falar em público. Mais recentemente, verificou-se que a administração aguda do inibidor seletivo da recaptção da 5-HT, escitalopram, prolongou a resposta à SFP (Cybele Garcia-Leal *et al.*, resultados não publicados). Contudo, os resultados com agonistas parciais do receptor 5-HT_{1A} foram inconsistentes: enquanto a buspirona foi ineficaz, a ipsapirona reduziu o medo de falar em público.

De modo geral, o perfil farmacológico da SFP se aproxima daquele do TP e do TAS, admitindo-se que o efeito agudo dos antidepressivos correlaciona-se com a piora clínica inicial e que dois estudos abertos mostraram que a fenfluramina melhora o TP (Graeff *et al.*, 2003).

Consistentemente com essa interpretação, dois estudos mostraram que pacientes com diagnóstico de TAS e TP respondem à SPF de modo diferente dos controles saudáveis. Enquanto os primeiros respondem muito mais intensamente ao desafio (Crippa *et al.*, resultados não publicados) – como esperado, dado que o medo de falar em público é sintoma cardinal do TAS –, os pacientes com TP respondem menos (Del-Ben *et al.*, 2001). Ainda a favor da idéia de que a SFP gera estado emocional análogo ao do TP, figura o achado de que essa tarefa não aumenta o cortisol salivar em controles saudáveis, bem como em pacientes de pânico sintomáticos e assintomáticos, indicando que o eixo HPA não é ativado pelo falar em público (Garcia-Leal *et al.*, 2005).

Portanto, o teste da RCP parece gerar um estado emocional de ansiedade, enquanto o da SFP produz um estado análogo ao do pânico.

Conclusão

Os exemplos analisados nas seções precedentes mostram como testes de ansiedade experimental humana podem contribuir para a compreensão do substrato neurobiológico dos transtornos de ansiedade. Este conhecimento é necessário para fundamentar a classificação desses transtornos e orientar seu tratamento clínico.

Financiamento: O autor recebe bolsas de pesquisa do Conselho Nacional de Pesquisa e Desenvolvimento Científico (CNPq) e da Fundação de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Assistência (FAEPA) – Hospital das Clínicas, FMRPUSP. Não há conflitos de interesse.

Referências

- Bernik, M.A.; Ramos, R.T.; Graeff, F.G.; Hetem, L.A.; Gentil, V. - Effect of pindolol and d-fenfluramine on flumazenil-induced anxiety in panic disorder. *New Res Abstr Ann Meet Amer Psychiat Assoc* NR314: 117, 2003.
- Bourin, M.; Baker, G.B.; Bradwejn, J. - Neurobiology of panic disorder. *J Psychosom Res* 44: 163-801, 1998.
- Deakin, J.F.W.; Graeff, F.G. - 5-HT and mechanisms of defence. *J Psychopharmacol* 5: 305-315, 1991.
- Del-Ben, C.M.; Vilela, J.A.A.; Hetem, L.A.B.; Guimarães, F.S.; Graeff, F.G.; Zuardi, A.W. - Do panic patients process unconditioned fear vs. conditioned anxiety differently than normal subjects? *Psychiatry Res* 104: 227-237, 2001.
- Garcia-Leal, G.; Parente, A.C.B.V.; Del-Ben, C.M.; Guimarães, F.S.; Moreira, A.C.; Elias, L.L.K.; Graeff, F.G. - Anxiety and salivary cortisol in symptomatic and nonsymptomatic panic patients and healthy volunteers performing simulated public speaking. *Psychiatry Res* 133: 239-252, 2005.
- Graeff, F.G.; Zangrossi, H. - Animal models of anxiety disorders. In: D'haenen, H.; Den Boer, J.A.; Westenberg, H.; Willner, P. (eds.). *Textbook of biological psychiatry*. John Wiley & Sons, London, pp. 879-893, 2002.
- Graeff, F.G.; Garcia-Leal, C.; Del-Ben, C.M.; Guimaraes, F.S. - Does the panic attack activate the hypothalamic-pituitary-adrenal axis? *An Acad Bras Cienc* 77: 1-15, 2005.
- Graeff, F.G.; Parente, A.; Del-Ben, C.M.; Guimaraes, F.S. - Pharmacology of human experimental anxiety. *Braz J Med Biol Res* 36: 421-432, 2003.
- Mortimore, C.; Anderson, I.M. - d-Fenfluramine in panic disorder: a dual role for 5-hydroxytryptamine. *Psychopharmacology* 149: 251-258, 2000.