

Roberto Aguilar Machado Santos Silva

**Neurobiologia
da
Ansiedade**

em humanos e primatas



**Neurobiologia
da**

Ansiedade



em humanos e primatas

Autores

Roberto Aguilar Machado Santos Silva

Suzana Portuguese Viñas

Porto Alegre, RS

2019

Exemplares desta publicação podem ser adquiridos com:

e-mail: Suzana.vinas@yahoo.com.br
robertoaguilarmss@gmail.com

Supervisão editorial: Suzana Portuguese Viñas
Projeto gráfico: Roberto Aguilar Machado Santos Silva
Editoração: Suzana Portuguese Viñas

Capa.: Roberto Aguilar Machado Santos Silva

1ª edição

Autores



Roberto Aguilar Machado Santos Silva
Etologista, Médico Veterinário, escritor
poeta, historiador
Doutor em Medicina Veterinária
robertoaguilarmss@gmail.com

Suzana Portugal Viñas
Pedagoga, psicopedagoga, escritora,
editora, agente literária
suzana_vinas@yahoo.com.br

Apresentação

Depressão e ansiedade, tanto experimentadas externamente quanto percebidas internamente, fazem parte do repertório humano normal de resposta ao estresse. Na minha opinião, aqueles que nunca experimentam tais sentimentos estão seriamente doentes, incapazes de reconhecer ou responder apropriadamente à importância do perigo e da perda. Por outro lado, a capacidade de tolerar um nível “normal esperado” de cada um é um sinal de saúde mental. Infelizmente, no entanto, muitos de nós são incapazes de suportar o impacto das vicissitudes habituais da vida e são sobrecarregados pelo estresse excessivo ou tensão crônica. Os estressores podem ser tão repentinos quanto os eventos de 11 de setembro, o diagnóstico de uma doença que ameaça a vida ou a perda de alguém que amamos, ou podem ser um acúmulo das tensões comuns da vida no trabalho e em casa, com Família e amigos. Os sintomas de depressão e / ou ansiedade podem se desenvolver, às vezes variados em síndromes

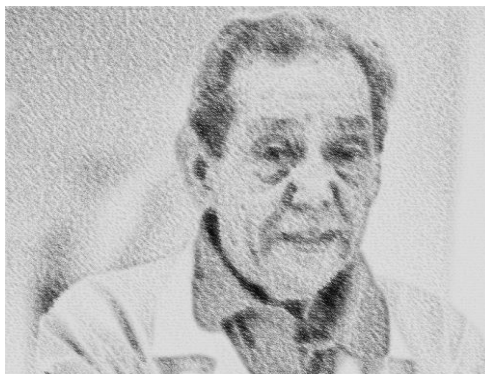
identificáveis e, às vezes, representando estados de doença específicos. Os capítulos deste volume nos fornecem informações básicas, como a história conceitual de nossa compreensão da ansiedade e depressão, sua epidemiologia e genética. Eles também fornecem informações sobre nosso conhecimento atual da fisiologia e patologia tanto da ansiedade quanto da depressão e informações sobre abordagens de tratamento atualizadas para apresentações agudas e crônicas.

Este volume deve ser mantido em nossos smartphones, prontamente acessível para consulta quando precisarmos de ajuda para entender as questões difíceis que nos trazem pessoas em busca de alívio. É um "*vade-mecum*" - um manual útil do que sabemos agora sobre os tratamentos biológicos e farmacológicos da depressão e da ansiedade, e um recurso para todos os que se preocupam com os aflitos, importantes para clínicos gerais, psiquiatras e psiquiatras e outros nos campos da saúde mental, gerontologia, etc.

Roberto Aguilar Machado Santos Silva
Suzana Portuguese Viña

Dedicatória

Para Elisaldo Carlini, por seus estudos.



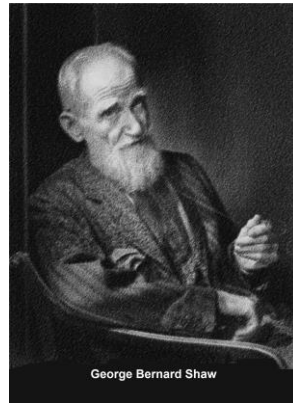
Elisaldo Luiz de Araujo Carlini

Elisaldo Luiz de Araujo Carlini

Possui graduação em Medicina pela Universidade Federal de São Paulo (1957) e mestrado em Psicofarmacologia – Yale University (1962). Atualmente é da Universidade Federal de São Paulo, membro do Expert Advisory Panel on Drug Dependence and Alcohol Problems – World Health Organization (WHO), ex-membro do International Narcotic Control Board (INCB), eleito pelo Conselho Econômico Social das Nações Unidas, parecerista do Phytotherapy Research e Journal of Ethnopharmacology, coordenador da Câmara de Assessoramento Técnico Científico da Secretaria Nacional Antidrogas (SENAD). Tem experiência na área de Farmacologia, com ênfase em Neuropsicofarmacologia, atuando principalmente nos seguintes temas: drogas, levantamentos epidemiológicos, plantas medicinais, psicofarmacovigilância. Orientador de Mestrado e Doutorado do Departamento de Medicina Preventiva da UNIFESP.

A ansiedade e o medo
envenenam o corpo e o
espírito.

George Bernard Shaw



George Bernard Shaw foi um dramaturgo, romancista, contista, ensaísta e jornalista irlandês. Cofundador da London School of Economics, foi também o autor de comédias satíricas de espírito irreverente e inconformista.

Sumário

Introdução	9
Capítulo 1 - Breve história de ansiedade e medo: dos filósofos gregos aos dias de hoje.....	12
Capítulo 2 - Ansiedade em primatas não humanos.....	42
Capítulo 3 - Neurobiologia da ansiedade em humanos.....	107
Capítulo 4 - Ansiedade e meditação.....	116
Epílogo.....	119
Bibliografia consultada.....	122

Introdução

Ansiedade e depressão são estados emocionais complexos, nos quais estão envolvidas avaliações cognitivas e respostas afetivas e fisiológicas. Considerando a complexidade dessas emoções, que podem ser descritas em várias linguagens científicas em diferentes níveis de análise, não há dúvida de que múltiplos sistemas neuronais no cérebro estão implicados na fisiopatologia desses distúrbios intimamente relacionados.

Em um nível fenomenológico, existe um alto grau de sobreposição entre os sintomas de ansiedade e depressão, bem como um alto grau de comorbidade. Isso não implica, entretanto, que ambas as síndromes sejam apenas expressões fenotípicas diferentes de uma constituição baseada na genética que compartilha bases biológicas similares. A questão de se ansiedade e depressão resultam de anormalidades biológicas semelhantes ou diferentes não pode ser respondida usando uma estratégia de pesquisa. Por um lado, a pesquisa psicofisiológica fornece evidências sugerindo que a ansiedade e a depressão são distúrbios claramente distintos; Por outro lado, alguns transtornos de ansiedade e

síndromes depressivas respondem a intervenções farmacológicas semelhantes. Assim, essas descobertas conflitantes de diferentes campos biomédicos de pesquisa representam um desafio para todos nós envolvidos no estudo dessas doenças psiquiátricas muito comuns e frequentemente debilitantes.

Alguns pesquisadores argumentam que distinguir diferentes subtipos entre síndromes depressivas e transtornos de ansiedade é uma prática artificial. Eles raciocinam que existe uma síndrome baseada em uma propensão subjacente comum em relação ao "nervosismo".

Este ponto de vista (dimensional) implica que as diferentes categorias diagnósticas poderiam ser meras manifestações fenotípicas de uma vulnerabilidade subjacente à ansiedade ou depressão.

Durante a última década, nosso conhecimento sobre os fundamentos biológicos dos transtornos depressivos e ansiosos aumentou substancialmente, particularmente para os transtornos de ansiedade, e novos insights estão continuamente emergindo de campos amplamente díspares, como epidemiologia, genética, imunologia, psicofisiologia e psicofarmacologia. Este volume reúne estas

diferentes disciplinas e analisa o estado da arte em pesquisas sobre ansiedade e depressão e sua inter-relação.

Capítulo 1

Breve história de ansiedade e medo: dos filósofos gregos aos dias de hoje

*Um pedaço de pão comido em paz é melhor do que um
banquete comido com ansiedade.*

Esopo

Por mais de 2500 anos, os médicos distinguiram as condições clínicas que chamamos transtorno afetivo ou de ansiedade de sentimentos cotidianos como medo, inquietação e desânimo.

Ao contrário do que se poderia esperar, as descrições de casos do passado geralmente apresentam notáveis semelhanças com os pacientes encontrados na prática clínica moderna. Quer se consultem Aristóteles, Galeno, Burton ou os alienistas do século XIX, são evocadas imagens de uma realidade sugestiva, imagens nas quais podemos facilmente reconhecer o indivíduo depressivo, ansioso e melancólico de

nossa era. Estas são semelhanças em sintomatologia e curso, bem como na distinção entre normalidade e patologia.

Por outro lado, também existem disparidades consideráveis em linguagem e estrutura de referência, conceituação e interpretação. Desde a época de Hipócrates até meados do século XVII, a descrição e interpretação da ansiedade e da depressão eram dominadas pela doutrina dos fluidos corporais (humores). E, até bem recentemente, todos os tipos de ideias envolvendo energia neural ofuscavam discussões sobre fenômenos como neurastenia, inibição e agitação motora.

Essas disparidades receberam tradicional ênfase. O inegável crescimento impressionante de nosso conhecimento é visto como evidência da superioridade dos modelos explicativos contemporâneos. Por outro lado, as idéias que eram atuais desde a antiguidade até o século 19 são consideradas de interesse não mais do que histórico - simplesmente uma mitologia fantasiosa para entusiastas. A história da medicina tornou-se um estudo um pouco antiquado, perseguido por um punhado de especialistas.

Isso pode ou não ser considerado lamentável. No entanto, essas disparidades mais uma vez se

tornam relevantes em um nível mais profundo de discussão tanto para clínicos quanto para pesquisadores científicos. Refiro-me aqui ao nível dos conceitos básicos da medicina e aos estratos culturais e ideológicos dos quais esses conceitos derivam seu significado.

A consideração dos fundamentos da medicina ajuda, por exemplo, a colocar em perspectiva a já excessivamente rígida separação dos sintomas e dos modelos explicativos. Os sintomas não são fenômenos naturais, pois não são as expressões invariáveis de um substrato biológico imutável. Qualquer que seja o conceito de doença, o que o paciente diz é sempre baseado na interpretação, pelo menos até certo ponto. Essa interpretação pode ser colorida por qualquer coisa considerada normal ou anormal em uma cultura particular.

Modelos explicativos, por outro lado, não são simplesmente invocados do nada. Eles não são nem arbitrários nem coincidentes, mas estão intimamente ligados a quaisquer paradigmas que estejam atualmente na moda nos vários ramos da ciência. Além disso, são sempre interpretações de uma realidade que já é interpretada pela pessoa afligida e pelas pessoas ao seu redor.

Consequentemente, não podemos fingir que a depressão e a ansiedade são fenômenos naturais

que têm sido consistentemente expressos e experimentados da mesma maneira através dos séculos. A visão segundo a qual apenas os modelos explicativos mudaram e não os próprios fenômenos devem ser rejeitados. Concentrar-se puramente nas diferenças no nível dos modelos explicativos pode facilmente transformar a história da medicina em um estudo do folclore científico, como se, com o passar do tempo, apenas os modelos explicativos tivessem sofrido mudanças e não os sinais e sintomas dos distúrbios. . Apesar das semelhanças acima mencionadas no quadro clínico e no curso, os sintomas de ansiedade e depressão também mudaram (isto é, sua relevância para o que conta como doença e seu significado como expressão da doença).

Visto deste ponto de vista, o estudo da história da medicina repentinamente se torna extremamente relevante para uma compreensão clara de todos os tipos de modelos explicativos atuais.

A história médica de ansiedade e depressão não está, portanto, simplesmente preocupada com o desenvolvimento científico interno. Envolve também a interação de mudanças culturais e fenômenos psicopatológicos, incluindo as interpretações científicas de tais fenômenos.

Antes de começar com nossa revisão histórica, alguns comentários sobre terminologia. Em primeiro lugar, deve-se perceber que a distinção geralmente aceita entre ansiedade e depressão é comparativamente recente. A primeira forma não - obóbica de ansiedade a tomar o seu lugar na descrição da doença ocorreu em meados do século XIX.

O Uber Praecordialangst de Flemming, que data de 1848, foi o primeiro texto médico-psiquiátrico dedicado exclusivamente a uma forma não-fobóbica de ansiedade.

Medo e ansiedade foram pensados e explicados de muitas maneiras diferentes ao longo da história. Nossa compreensão dessas emoções seria incompleta sem uma breve retrospectiva das velhas teorias das emoções e dos papéis da ansiedade e do medo.

Agora você sabe que as emoções são o resultado de processos biológicos e cognitivos que nos permitem responder e interpretar o perigo em nossos ambientes internos e externos.

Mas o que dizer das emoções "problemáticas", medo e ansiedade? Como chegamos a entendê-los especificamente e como eles ajudam nossa sobrevivência? Essas respostas são essenciais

para a história da emoção em si. Nós vamos cobrir os destaques de como as pessoas pensaram sobre essas emoções em breve. Você pode até mesmo reconhecer algumas idéias semelhantes sobre viver uma "vida equilibrada" no trabalho hoje!

Medo e ansiedade têm longas histórias teóricas. Hoje, a ciência médica e psicológica concorda que o medo e a ansiedade são estados emocionais acompanhados por sensações corporais muito específicas. Mas o medo fascinou muitas mentes ao longo da história, e muitas explicações foram dadas para racionalizar a origem e propósito do medo.

Estóicos

Os escritos filosóficos estóicos latinos, como os tratados de Cícero e Sêneca, prefiguram muitas visões modernas sobre as características clínicas e o tratamento cognitivo da ansiedade.

O **estoicismo** foi uma escola de filosofia helenística fundada em Atenas por Zenão de Cítio no início do século III a.C. s estoicos ensinaram que as emoções destrutivas resultavam de erros de julgamento, da relação ativa entre determinismo cósmico e liberdade humana e a crença de que é virtuoso manter uma vontade (chamada *prohairesis*) que está de acordo com a natureza. Devido a isso, os estoicos apresentaram sua filosofia como um modo de vida e pensavam que a

melhor indicação da filosofia de um indivíduo não era o que uma pessoa diz, mas como essa pessoa se comporta.^[1] Para viver uma boa vida, era preciso entender as regras da ordem natural, uma vez que ensinavam que tudo estava enraizado na natureza. Mais tarde os estoicos – tais como Sêneca e Epiteto – enfatizaram que, porque "a virtude é suficiente para a felicidade", um sábio era imune ao infortúnio. Essa crença é semelhante ao significado da frase "calma estoica", embora a frase não inclua as visões dos "radicais éticos" estoicos, onde somente um sábio pode ser considerado verdadeiramente livre e que todas as corrupções morais são igualmente perversas.^[2] O estoicismo desenvolveu-se como um sistema integrado pela lógica, pela física e pela ética, articuladas por princípios comuns. A ética estoica que teve maior influência no desenvolvimento da tradição filosófica e alguns pensam que chegou a influenciar os primórdios do cristianismo. A primeira (estoicismo antigo) desenvolveu-se no século III a.C., com Zenão de Cítio, Cleanto, Crisipo de Solis e Antíprato de Tarso, se preocupando com a lógica, a física, a metafísica e a moral. Na segunda (estoicismo médio), o pensamento **estoico** combinou-se com o espírito romano.

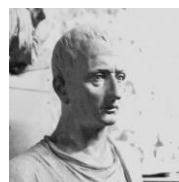
Nos Discursos do Tusculano, Cícero (106 aC a 43 aC) escreveu que aflição (moléstia), preocupação (sollicitudo) e ansiedade (angor) são chamados desordens (aegritudo), por causa da analogia entre uma mente perturbada e um corpo doente.

A **Tusculanae Disputationes** é uma série de cinco livros escritos por Cícero, por volta de 45 aC, tentando popularizar a filosofia grega na Roma Antiga, incluindo o estoicismo. É assim chamado, pois teria sido escrito em sua casa em Tusculum.

Este texto mostra que o afeto ansioso se distingue da tristeza; também, a ansiedade é definida como uma doença médica (aegritudo). A palavra latina aegritudo é a palavra usual para doenças em

livros de medicina. Cícero deixa claro que esse termo é usado para traduzir o termo grego pathos. Na época de Cícero, os autores romanos criavam novos termos para conceitos filosóficos e médicos e referiam-se às palavras gregas originais para definir esses neologismos. Cicero oferece uma descrição clínica dos vários afetos anormais: Angor (ansiedade) é posteriormente caracterizado clinicamente como um distúrbio “constritivo” (premens), enquanto que a moléstia (aflição) é descrita como permanente (permanens) e sollicitudo (preocupação) como ruminativa (cum cogitatione). Cícero faz uma distinção interessante entre ansiedades que designam a ansiedade traço ou o fato de ser propenso à ansiedade, e o angor que se refere à ansiedade do estado ou à ansiedade atual.

Marco Túlio Cícero (106–43 a.C.; em latim: Marcus Tullius Cicero, em grego clássico: Κικέρων; transl.: Kikerōn) foi um advogado, político, escritor, orador e filósofo da gens Túlia da República Romana eleito cônsul em 63 a.C. com Caio Antônio Híbrida. Era filho de Cícero, o Velho, com Élvia e pai de Cícero, o Jovem, cônsul em 30 a.C., e de Túlia. Cícero nasceu numa rica família municipal de Roma de ordem equestre e foi um dos maiores oradores e escritores em prosa da Roma Antiga.



Marco Túlio Cícero

Sua influência na língua latina foi tão imensa que acredita-se que toda a história subsequente da prosa, não apenas no Latim, como nas línguas europeias, no século XIX seja ou uma reação contra seu estilo ou uma tentativa de retornar a ele.[3] Segundo Michael Grant, "a influência de Cícero sobre a história da literatura e das ideias europeias em muito excede a de qualquer outro escritor em prosa de qualquer língua".[4] Cícero introduziu os romanos às principais escolas da filosofia grega e criou um vocabulário filosófico latino (inclusive com neologismos como *evidentia*,[5] *humanitas*, *qualitas*, *quantitas* e *essentia*),[6] destacando-se como tradutor e filósofo.

A literatura grega e latina indica meios para identificar a ansiedade patológica e libertar-se de seus efeitos. O *Tusculanae Disputationes* (TD), escrito por Cícero após a morte de sua filha Tullia em childbed, é um apelo ao estoicismo, um ramo da filosofia que é um dos pilares da terapia cognitiva de hoje. Sêneca (4 aC a 65 dC), outro filósofo estóico, ensinou a seus contemporâneos como libertar-se da ansiedade em seu livro *De paz da mente* (*De tranquillitate animi*). Sêneca define o estado ideal de "paz de espírito" (*tranquillitas*) como uma situação em que a pessoa não é perturbada (*não concuti*) e que é equivalente ao que os gregos chamavam de *eutimia*. Deve-se notar que a *eutimia* é usada no contexto do humor, e não na ansiedade, na psiquiatria moderna. De acordo com Sêneca, o medo da morte é a principal cognição que nos

impede de desfrutar de uma vida despreocupada ("Aquele que tem medo da morte nunca agirá como se torna um homem vivo"). Esse pensamento antecipa os desenvolvimentos futuros de Kierkegaard, Heidegger e filósofos existencialistas sobre a ansiedade fundamental causada pela percepção do homem de que sua existência é finita. Uma maneira de escapar da ansiedade é devotar a atenção ao presente em vez de se preocupar com o futuro. Em seu livro *Sobre a brevidade da vida* (*De brevitae vitae*), a recomendação de Seneca é unir passado, presente e futuro em um único momento ("Ele prolonga sua vida combinando todos os tempos em um"). Hoje, esse foco no momento presente é um dos principais objetivos em técnicas como a meditação da atenção plena.

Embora estóicos e epicuristas fossem vistos como escolas filosóficas concorrentes, eles ofereciam conselhos semelhantes sobre os meios para se livrar da ansiedade. Epicurio (341 aC Samos a 270 aC Atenas), 10 o filósofo que fundou a escola de filosofia chamada epicurismo, ensinou que o objetivo (grego: télos) de uma vida feliz incluía atingir um estado chamado ataraxia onde a mente estava livre de preocupação. Um caminho para a ataraxia era livrar-se de cognições negativas

sobre o passado e de medos sobre o futuro, já que a única realidade existente é o momento presente. Os escritos de Epicurius foram amplamente perdidos, mas seu ensinamento sobreviveu através de seu discípulo latino, Lucrécio, que escreveu um livro muito poético, *De natura rerum* (DNR - A Natureza das Coisas). Este livro foi redescoberto em 1417 e o filósofo francês Michel de Montaigne (1533 a 1592) possuía uma cópia anotada. Em *De natura rerum*, Lucrécio elogia Epicurius por ter sido o primeiro filósofo a descobrir que “os homens eram senhores em riquezas... e que ainda, no entanto, dentro de casa, ainda tinham o ansioso coração (ansia corda) que atormentava a vida com tormentos da mente ”(DNR, Livro VI, 14-16). Nas palavras de Lucrécio, Epicurius colocou limites ao excesso de desejo (cupido) e aos terrores infundados (timor), apontando assim para o caminho em direção à ataraxia (DNR, VI, 24-27). Os antigos filósofos gregos tinham muitas idéias e explicações para as origens, mecanismos e resultados do medo e da ansiedade. Embora seu conhecimento científico e médico fosse limitado, ainda é fascinante aprender como eles pensavam sobre o medo.

Aristóteles

Aristóteles sentia que o medo era o oposto da confiança. Para ele, o mundo era redutível a pares de opostos (quente e frio, úmido e seco). Foi também a partir de sua escola de pensamento que associamos grandes homens como aqueles que sofrem com medo e ansiedade. Grandes homens e mulheres são os que superam os efeitos do medo. A cura para o medo era agir de maneira virtuosa, inclusive sendo corajosa. Muito em contraste com os mantras de hoje, Aristóteles não defendia a busca do "destemor". Ser destemido era um sinal do verdadeiro "desequilíbrio" dos pares de vida opostos discutidos anteriormente. Era considerado louco não temer os deuses e a influência que todos consumiam no meio ambiente.

Aristóteles acreditava que o medo funcionava no corpo através do calor e do sangue do corpo. Diz-se que o sangue de uma pessoa com raiva, por exemplo, irradia para longe do coração e causa seus comportamentos e pensamentos de raiva. O medo era o oposto: o sangue se contrai em direção ao coração, tornando o corpo frio e levando a muitos dos sintomas físicos (tremores,

sudorese, urinar) que pessoas com muito medo experimentam.

Epicuro

Epicuro foi outro grande pensador do medo para o seu tempo. Ao contrário de Aristóteles, ele acreditava que era melhor evitar e prever o medo, não superá-lo através de atos virtuosos. Essa perspectiva veio de sua visão de que a vida era composta de minúsculas partículas (átomos) e que as configurações desses átomos no corpo e na alma de uma pessoa levavam a irreduzíveis desequilibrados. Ele achava que a mente, o corpo e a alma eram todos compostos dessas folhas atômicas, razão pela qual pensamentos e atos de medo podiam ser tão dolorosos. Ele defendia que a melhor chance das pessoas temerosas em evitar o medo era adotar esse ponto de vista atômico, e assim afastar seu medo do poder dos deuses.

Galeno

Galeno, outro pensador grego, também concordou com a idéia aristotélica de "equilíbrio" de elementos opostos controlando pensamentos e

sentimentos. O objetivo da existência era tentar alcançar o "equilíbrio" ideal de todos esses elementos para viver uma vida interior e exterior satisfatória. Para Galeno, em casos de extremo medo e ansiedade, esses equilíbrios eram tão fora de ordem que algumas pessoas sofriam temores de coisas imaginárias. Ele também estava muito curioso em explicar os sintomas físicos do medo em termos desses desequilíbrios extremos. Por exemplo, ele sentiu que tremer foi causado por suportar um fardo emocional muito pesado.

Fazendo a ponte entre a Antiguidade e a medicina moderna

Você já viu que a visão grega de medicina e humor mental estava intimamente ligada, assim como é hoje. As escolas de pensamento permaneceram praticamente as mesmas durante séculos depois. O mecanismo dos desequilíbrios e interações dos elementos aos desequilíbrios e interações dos átomos na alma e no corpo manteve-se fiel ao período medieval e ao Renascimento.

Os médicos e pensadores medievais também acreditavam que a saúde e o bem-estar de uma pessoa eram ditados pelo equilíbrio e desequilíbrio dos fluidos corporais. Este sistema resultou dos gregos, especificamente Hipócrates (460-370 aC). Em muitos aspectos, uma extensão dos elementos irredutíveis dos gregos, o conceito de humores corporais dominou a parte medieval e partes do pensamento renascentista. O corpo foi pensado para ser composto de quatro "humores", ou fluidos, que determinaram não só a saúde mental e física da vida das pessoas, mas todas as suas disposições e personalidades.

Como os irredutíveis gregos, um "desequilíbrio" de certos humores sobre os outros determinava a sua tendência para certos temperamentos e condições médicas. Os quatro humores eram bile negra (melancólica, triste ou deprimida), bile amarela / vermelha (colérica, facilmente irritada ou perturbada) sangue (otimista e corajosa) e fleuma (fleumática, calma e paciente). Ainda usamos esses termos hoje quando falamos em geral sobre personalidade e disposição!

Com base nessa abordagem humorística, o medo e a ansiedade e suas conseqüências relacionadas ao humor e ao corpo não foram interpretados como causados por experiências de vida ou

fatores externos. Você estava simplesmente com medo ou ansioso porque esse era seu temperamento, sua configuração humorística específica. Os médicos da época prescreviam mudanças no ambiente, na dieta e até no derramamento de sangue para tentar restaurar o equilíbrio humorístico de pessoas afetadas com uma superabundância ou escassez de um certo tipo.

Entre a antiguidade clássica e a psiquiatria moderna, houve um intervalo de séculos em que o conceito de ansiedade como doença parece ter desaparecido de registros escritos. Pacientes com ansiedade existiam, mas foram diagnosticados com outros termos diagnósticos. O último e mais bem-sucedido desses novos diagnósticos foi a neurastenia de Beard.

Em 1621, Robert Burton publicou seu tratado *A Anatomia da Melancolia*, uma revisão enciclopédica da literatura desde a antiguidade até o século XVII.

A **Anatomia da Melancolia**, título completo: *A Anatomia da Melancolia, O que é: Com todos os Tipos, Causas, Sintomas, Prognósticos e Várias Curas dela* (The Anatomy of Melancholy (full title: The Anatomy of Melancholy, What it is: With all the Kinds, Causes, Symptomes, Prognostickes, and Several Cures of it)).



É um livro de Robert Burton, publicado pela primeira vez em 1621, mas republicado mais cinco vezes ao longo dos próximos dezessete anos, com grandes alterações e expansões (1621, 1624, 1628, 1632, 1638 e 1651).

Como explicado, o trabalho de Burton é geralmente citado no contexto da depressão. No entanto, Burton também estava preocupado com a ansiedade. Naquela época, o significado da melancolia não se limitava à depressão, mas abrangia a ansiedade. Geralmente, o diagnóstico de melancolia pode ser aplicado a uma variedade de quadros clínicos com afeto negativo ou sintomas internalizantes. Um critério-chave da melancolia era o fato de o paciente permanecer quieto; um paciente agitado qualificado para um diagnóstico de mania, em grego, ou furor, em latim. Para Burton, o medo e a tristeza estavam intimamente ligados. Como afirma o autor, “primo-alemão [primeiro primo] à tristeza, é o medo, ou melhor, uma irmã, *fidus Achates*, e companheiro contínuo - um assistente e um agente principal na busca do dano; uma causa e sintoma como o outro. ”*Fidus* (isto é, fiel) *Achates*, era um seguidor de confiança de *Enéias* (Virgil *Aeneid*, 6. 158, etc). No entanto, Burton também observou que o medo e a tristeza poderiam ocorrer de forma independente. Burton discute a fobia social, usando casos dos romanos e dos gregos como

exemplos (“... Tully [isto é, Marco Túlio Cícero] confessou a si mesmo, que ele tremeu ainda no começo de seu discurso; e Demóstenes, aquele grande orador da Grécia, antes de Filipus”).

No século XVIII, autores médicos publicaram descrições clínicas de ataques de pânico, mas não os rotularam como uma doença separada. Pelo contrário, os sintomas de ataques de pânico eram frequentemente considerados sintomas da melancolia. Foram analisados mais de 2000 relatórios de consultas de médicos franceses, escritos durante os séculos XVI a XVIII. O diagnóstico retrospectivo foi tentado com base nos critérios do DSM-IV. Os autores relatam o exemplo típico de um homem, visto em 1743, que apresenta sintomas típicos de ataques de pânico, mas cujo diagnóstico contemporâneo é “vapores” e melancolia (*afeto vaporeuse et melancolique*). De acordo com o Oxford English Dictionary, a palavra “vapores” como termo para um distúrbio nervoso era mais comum entre 1665 e 1750. Este caso clínico oferece mais uma prova de que o termo melancolia, em sua longa história, pode se referir a sintomas de ambos depressão e ansiedade.

Boissier de Sauvages (1706–1767) publicou a primeira significativa nosologia médica francesa.

Este trabalho foi o último grande livro de medicina a ser escrito em latim.

François Boissier de Sauvages de Lacroix foi um médico e botânico francês. Era irmão do botânico Pierre-Augustin Boissier de Sauvages.

Logo foi seguido por uma tradução francesa póstuma. Isso mostra que Boissier de Sauvages esteve em uma transição entre duas épocas, sendo tanto um herdeiro da antiguidade clássica quanto um precursor da ciência moderna, proclamando-se um discípulo do método de observação clínica de Thomas Sydenham. Como Cícero, Boissier de Sauvages usou o termo Aegritudo para “doença” ou “desordem” na edição latina de seu livro. A classificação de Boissier de Sauvages listou 10 classes principais de doenças, que foram subdivididas em ordens, gêneros e 2400 espécies (doenças individuais). Os transtornos mentais, chamados vesaniae, pertenciam à 8ª classe de doenças, e foram subdivididos em quatro ordens:

- **Alucinações**, compreendendo Vertigem, Sufusão, Diplopia, Syrigmus (isto é, ruído imaginário percebido no ouvido), Hipocondria e Somnambulism;
- **Morositatos**, incluindo Pica, Bulimia, Polidipsia, Antipatia, Nostalgia, Panofobia (pânico terror),

Satíriase, Ninfomania, Tarantismo (ex. Desejo excessivo de dançar) e Hidrofobia.

- **Deliria**, compreendendo Parafrosina (ou seja, delírio temporário causado por uma substância ou doença médica), Amentia (delírio “universal” sem furor); Melancolia (delírio “parcial” e não agressivo com tristeza e cronicidade), Mania (“delírio universal” com furor e cronicidade), Demonomania (ie, melancolia atribuída ao diabo)
- **Anomalias Folies** compreendendo amnésia e Agrypnia (insônia).

A desordem principalmente preocupada com a ansiedade é a Panofobia, definida como um terror pânico, um medo que é experimentado à noite na ausência de qualquer causa óbvia. A panofobia está relacionada com o adjetivo grego pantophobos (medo de tudo). A primeira forma de panofobia é pouco mais do que terror noturno. No entanto, outros subtipos de panofobia são remissivos dos transtornos de ansiedade modernos. Na panophobia histerica, também chamada de “terror pânico causado por vapores”, os sujeitos histéricos e hipocondríacos experimentam um susto súbito e reagem dramaticamente com o coração acelerado ou palidez quando assustados por ruídos ou vistas inócuas. Isto foi atribuído a uma diátese de

sensibilidade exacerbada. Foi relatado que estes indivíduos podem adicionalmente apresentar sintomas complicados de luto ou preocupações. Na panofobia phrontis (do grego: cuidado, preocupação, preocupação), também chamado de preocupação (francês: souci),. Esses indivíduos estão constantemente extremamente preocupados e, por essa razão, evitam companhia, preferindo ficar com eles mesmos. Eles se queixam de dor e tensão corporal.

No final do século XIX e início do século XX, a ansiedade era um componente-chave de várias novas categorias diagnósticas, da neurastenia às neuroses. George Miller Beard descreveu pela primeira vez a neurastenia em 1869. Seus sintomas eram múltiplos, variando de mal-estar geral, dores nevralgias, histeria, hipocondria, até sintomas de ansiedade e depressão crônica. Beard foi o primeiro autor americano de sucesso no campo da psiquiatria. A neurastenia teve uma vida longa: sobreviveu até hoje ao ser retida como uma categoria na CID-10 (Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde 10ª Revisão). Sigmund Freud e Emil Kraepelin eram contemporâneos, ambos nascidos em 1856. Pierre Janet nasceu 3 anos depois, em 1859. Janet desenvolveu a ideia

de que manifestações ansiosas poderiam ser desencadeadas por idéias fixas “subconscientes”. Ele cunhou o termo “psicastenia” para o que deveria ser uma das duas maiores neuroses, junto com a histeria. Freud separou a neurose de ansiedade da neurastenia. Ele cunhou muitos dos termos usados hoje em dia para vários transtornos de ansiedade, embora esses termos tenham, até agora, abalado amplamente suas conotações psicanalíticas.

Emil Kraepelin deu muita atenção à ansiedade como um sintoma associado a outros diagnósticos, mas escreveu menos extensivamente sobre a ansiedade como um diagnóstico separado. Na 8ª edição de seu livro, Kraepelin descreve a angústia (Angst) como o mais frequente de todos os afetos angustiantes anormais. Ansiedade é descrita como a associação da tensão interna com uma espécie de anedonia (eine Verbindung von Unlust mit innerer Spannung). Ela permeia completamente o corpo e o estado mental. Kraepelin admite uma categoria nosológica separada para fobias, incluindo aquelas que surgem em situações sociais (Situationsphobien).

No entanto, na oitava edição, as fobias são agrupadas no mesmo capítulo como

pensamentos e medos obsessivo-compulsivos. Uma importante contribuição de Kraepelin foi sua descrição da possível presença de significativa ansiedade na doença maníaco-depressiva, de uma forma que antecipa o especulador de “distúrbios ansiosos” para transtornos bipolares que apareceram no DSM-5 (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, Quinta Edição DSM-5). Nas palavras de Kraepelin, o humor em pacientes maníaco-depressivos pode ser ansioso, com uma tensão torturante que pode culminar em desespero mudo ou indefeso, ou com uma inquietude ansiosa expressa por várias manifestações motoras, estados de excitação ou auto-agressão sem consideração. .

Um dos critérios para o especificador de ansiedade no DSM-5 é a sensação de que o indivíduo pode perder o controle de si mesmo, e uma observação no DSM-5 afirma que altos níveis de ansiedade têm sido associados a maiores riscos de suicídio.

DSM-I and DSM-II

No DSM-I (1952), a ansiedade era quase sinônimo de "distúrbios psiconeuróticos". O DSM-I

afirma que a principal característica dos distúrbios psiconeuróticos era "ansiedade" que poderia ser diretamente sentida e expressa ou que poderia ser inconsciente e automaticamente controlada por a utilização de vários mecanismos de defesa psicológica (depressão, conversão, deslocamento, etc). A "ansiedade" nos distúrbios psiconeuróticos foi interpretada como um sinal de perigo enviado e percebido pela porção consciente da personalidade. Foi supostamente produzido por uma ameaça de dentro da personalidade (por exemplo, por emoções reprimidas superalimentadas, incluindo impulsos agressivos como hostilidade e ressentimento). Os impulsos reprimidos que dão origem à ansiedade podem ser descarregados ou desviados para várias expressões sintomáticas. De acordo com as aparentes manifestações, o diagnóstico pode ser reação de ansiedade, quando a ansiedade era difusa e não se restringia a objetos de situações diferentes; reação dissociativa; reação de conversão quando o impulso que causava a ansiedade era "convertido" em sintomas funcionais em órgãos ou partes do corpo; reação fóbica, quando a ansiedade do paciente se desprende de uma idéia, objeto ou situação específica da vida cotidiana e foi

deslocada para alguma idéia ou situação simbólica na forma de um medo neurótico específico; reação obsessivo-compulsiva, quando a ansiedade estava associada à persistência de idéias indesejáveis e de impulsos repetitivos para realizar atos; e reação depressiva, quando a ansiedade foi aliviada e parcialmente aliviada pela depressão e autodepreciação.

No DSM-II, a categoria abrangente para a sintomatologia ansiosa foi denominada Neuroses (300). Afirmava-se que a ansiedade era a principal característica das neuroses, que estabelecia a ansiedade e a neurose como quase sinônimos. A ansiedade pode ser sentida e expressa diretamente, ou pode ser controlada inconsciente e automaticamente pela conversão, deslocamento e vários outros mecanismos psicológicos. Geralmente, esses mecanismos produziam sintomas experimentados como angústia subjetiva da qual o paciente desejava alívio. A categoria de neuroses incluiu a neurose de ansiedade, caracterizada pelo excesso de preocupação ansiosa, estendendo-se ao pânico e freqüentemente associada a sintomas somáticos; neuroses histéricas, onde os sintomas eram simbólicos de conflitos subjacentes e podiam ser modificados por sugestão, incluindo dois tipos

(tipo de conversão e tipo dissociativo); neuroses fóbicas, em que os medos eram deslocados para o objeto fóbico de algum outro objeto do qual o paciente não estava ciente; neurose obsessivo-compulsiva; neurose depressiva; neurose neurastênica, caracterizada por queixas de fraqueza crônica, fácil fatigabilidade e, às vezes, exaustão.

Do DSM-III ao DSM-5

No DSM-III (1980), o capítulo dos transtornos de ansiedade incluiu (i) transtornos fóbicos, subdivididos em agorafobia, com ou sem ataques de pânico, fobia social e fobia simples; (ii) Estados de ansiedade, subdivididos em Transtorno do Pânico (TP), Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) e Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC); e (iii) Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT). Além disso, os transtornos de ansiedade da infância ou adolescência incluíram transtorno de ansiedade de separação, transtorno evitante da infância ou adolescência e transtorno ansioso excessivo. A neurose de ansiedade do DSM-II foi dividida em duas categorias recém-criadas, PD e GAD, no DSM-III. Essa divisão foi baseada em pesquisas

mostrando que a imipramina, um antidepressivo tricíclico, bloqueia ataques de pânico recorrentes, mas não tem efeito sobre a ansiedade fóbica não associada a ataques de pânico. PTSD foi outra nova categoria.

Como apontado, a mudança mais importante na classificação de transtornos de ansiedade do DSM-III-R (1987) foi a eliminação da hierarquia do DSM-III que impediu o diagnóstico de pânico ou qualquer outro transtorno de ansiedade, se estes ocorressem concomitantemente com um transtorno depressivo.

“Ansiedade mista e transtorno depressivo” é uma categoria na CID-10 (F41.2) a ser usada quando os sintomas de ansiedade e depressão estão presentes, mas nenhum conjunto de sintomas, considerado separadamente, é suficientemente severo para justificar um diagnóstico. No DSM-IV, transtorno ansiolítico-depressivo misto foi incluído no Apêndice B (conjuntos de critérios e eixos fornecidos para estudos posteriores), ao invés de no corpo principal do texto por causa de informações sobre taxas potencialmente altas de falsos positivos. Outra nova categoria no DSM-IV foi o Transtorno de Estresse Agudo.

O DSM-5 introduziu um agrupamento dos transtornos de ansiedade do DSM-IV em três

espectros (isto é, ansiedade, transtorno obsessivo-compulsivo, transtornos relacionados a trauma e estresse) baseados no compartilhamento de características neurobiológicas, genéticas e psicológicas comuns. Pela primeira vez, o crescente conhecimento sobre diferentes circuitos cerebrais subjacentes ao estresse, pânico, obsessões e compulsões, desempenhou um papel em uma classificação. Além disso, os distúrbios que podem estar relacionados ao desenvolvimento, independentemente de ocorrerem em crianças ou adultos, estão agrupados nos mesmos capítulos. Assim, os transtornos obsessivo-compulsivos são separados dos transtornos de ansiedade e agrupados a outros transtornos caracterizados por pensamentos ou comportamentos repetitivos, como transtorno dismórfico corporal, transtorno de colecionismo, tricotilomania e escoriação. Da mesma forma, os distúrbios relacionados ao trauma e ao estressor incluem transtorno de apego reativo, transtorno de engajamento social desinibido e transtornos de ajustamento, além de TEPT e transtorno de estresse agudo. Finalmente, mutismo seletivo e transtornos de ansiedade de separação, previamente incluídos nos transtornos diagnosticados na infância,

adolescência e adolescência, são agora classificados com os outros transtornos de ansiedade. Ansiedade mista-depressivo

o distúrbio não foi mantido como uma categoria no DSM-5 porque, entre outras razões, esse diagnóstico mostrou-se instável demais ao longo do seguimento.

Finalmente, os autores gregos e latinos da Antiguidade relataram casos de ansiedade patológica e os identificaram como distúrbios médicos. As técnicas terapêuticas sugeridas pelos antigos filósofos estoicos e epicuristas não pareceriam fora de lugar nos manuais atuais de psicoterapia cognitiva. Nos séculos que separaram a antiguidade clássica do surgimento da psiquiatria moderna em meados do século XIX, os casos típicos de transtornos de ansiedade continuavam sendo relatados nos escritos médicos, embora as categorias nosológicas estivessem muito distantes das nossas. Freud cunhou muitos dos termos usados para vários transtornos de ansiedade no DSM-I e no DSM-II. O DSM-III introduziu novos distúrbios, como transtorno do pânico, TAG e TEPT. As principais contribuições do DSM-5 são (i) um agrupamento dos transtornos de ansiedade em três espectros (ansiedade, transtorno obsessivo-compulsivo e

distúrbios relacionados a trauma e estresse) baseados no compartilhamento de características comuns e (ii) o agrupamento de distúrbios nos mesmos capítulos.

Capítulo 2

Ansiedade em primatas não humanos

Não há diferença fundamental entre o Homem e os animais nas suas faculdades mentais(...) Os animais, como o Homem, demonstram sentir prazer, dor, felicidade e sofrimento.

Charles Darwin

A ansiedade pode ser amplamente descrita como um estado psicológico no qual estímulos ambientais normalmente inócuos desencadeiam expectativas emocionais negativas. Os transtornos de ansiedade humanos são multidimensionais e podem ser orgânicos ou adquiridos, situacionais ou difusos. A natureza abrangente do fenótipo da ansiedade atende à necessidade de modelos que identifiquem seus vários componentes e causas profundas para desenvolver tratamentos clínicos eficazes. A abordagem comparativa entre espécies para modelar transtornos de ansiedade em animais visa compreender os mecanismos que contribuem e modulam a ansiedade. Os modelos de primatas não humanos fornecem uma ponte importante dos

sistemas de modelos não-primais, devido à complexidade das capacidades biocomportamentais dos primatas não humanos e suas semelhanças com a emoção humana. O objetivo geral desta revisão é fornecer uma visão geral dos vários procedimentos disponíveis para estudar a ansiedade no primata não-humano, com foco nos aspectos comportamentais da ansiedade.

Os transtornos de ansiedade afetam negativamente milhões de indivíduos e são responsáveis por uma morbidade substancial. As prevalências de 12 meses e de vida para transtornos de ansiedade nos Estados Unidos são maiores que 18% e 25%, respectivamente, tornando-se o transtorno mental mais comum. A ansiedade perturba o humor e o sono de um indivíduo e pode afetar negativamente o trabalho e os relacionamentos. Além de seu efeito deletério na saúde e bem-estar psicológico, a ansiedade também pode afetar a saúde física. Pessoas com ansiedade têm um risco aumentado de distúrbios somáticos, como doenças cardiovasculares, hipertensão, acidente vascular cerebral, síndrome do intestino irritável e obesidade. Os transtornos de ansiedade também são um fardo social significativo; Um estudo

estimou que, em 1990, somente os Estados Unidos gastaram mais de US \$ 42 bilhões com essa doença, incluindo os custos de tratamento e de trabalho (incluindo perda de produtividade). Por todas estas razões, os distúrbios de ansiedade são de grande preocupação.

Embora o conhecimento sobre o comportamento ansioso e os transtornos de ansiedade tenha aumentado muito nas últimas décadas, ainda há muito que não sabemos. Permanece a necessidade de estudos mecanicistas em um esforço para elucidar os fundamentos fisiológicos da ansiedade e, por sua vez, descobrir tratamentos mais eficazes, medidas preventivas e curas para esses transtornos. Tais estudos mecanísticos, particularmente aqueles que visam descobrir os moduladores centrais e periféricos da resposta comportamental fenotípica, não seriam apenas difíceis de realizar em humanos, mas também seriam eticamente proibidos.

Assim, os modelos animais continuarão sendo um componente crítico de nossa investigação dos correlatos, causas e mecanismos que modulam a ansiedade e outros distúrbios psicológicos.

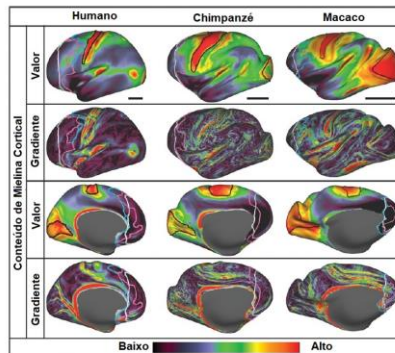
Embora existam vários modelos animais elegantes de ansiedade, o primata não-humano (NHP, do inglês nonhuman primate) tem sido

usado cada vez mais por várias razões. Ao contrário dos roedores, os NHPs têm uma expectativa de vida estendida desde a infância até a idade adulta, com períodos definidos de bebês, adolescentes e idosos. Os NHPs amadurecem através de estágios de desenvolvimento que são conhecidos por serem marcos para o surgimento de distúrbios psicológicos em humanos. Da mesma forma, os NHPs têm uma estrutura cerebral comparável em complexidade aos humanos. O cérebro do NHP demonstra todas as principais subdivisões da cortina pré-frontal, bem como mais de duas dúzias de outras subdivisões, vistas no cérebro humano. Numerosos estudos identificaram estruturas corticais e subcorticais que contribuem para a expressão de fenótipos semelhantes à ansiedade em ambos os NHPs e seres humanos. Finalmente, os NHPs são fisiologicamente muito semelhantes aos humanos em relação a vários sistemas que são frequentemente alterados em pessoas com transtornos de ansiedade, como o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Há evidências de que algumas medidas fisiológicas ligadas à ansiedade em humanos, incluindo a diminuição dos níveis de líquido cefalorraquidiano do metabólito da serotonina, 5-HIAA, também são

encontradas em macacos que apresentam aumento dos comportamentos ansiosos. Assim, estudos com NHPs apresentam oportunidades únicas para examinar os sistemas fisiológicos e neurobiológicos subjacentes ao comportamento ansioso.

Avaliação quantitativa do córtex pré-frontal em humanos em relação a primatas não humanos

Os humanos têm o maior córtex cerebral entre os primatas. A questão de saber se o córtex de associação, particularmente o córtex pré-frontal (PFC), é desproporcionalmente maior em humanos em comparação com primatas não humanos é controversa: alguns estudos relatam que o PFC humano é relativamente maior, enquanto outros relatam uma escala de PFC mais uniforme. Abordamos essa controvérsia usando superfícies corticais derivadas de ressonância magnética de muitos humanos, chimpanzés e macacos individuais. Apresentamos duas delineações de PFC baseadas em *parcellation* baseadas em citoarquitetura e função e mostramos que um substituto morfológico usado anteriormente (córtex anterior ao joelho do corpo caloso) substancialmente subestima a extensão da PFC, especialmente em humanos. Descobrimos que a proporção de massa cinzenta cortical ocupada por PFC em humanos é até 1,9 vezes maior que em macacos e 1,2 vezes maior que em chimpanzés. A disparidade é ainda mais proeminente para a proporção de substância branca subcortical subjacente ao PFC, que é 2,4 vezes maior em humanos que em macacos e 1,7 vezes maior que em chimpanzés.



Características estruturais das linhas lateral (superior e segunda linha) e medial (terceira e linha inferior) inflaram o córtex do hemisfério esquerdo relacionado às delimitações do CPF. Cada superfície cortical de espécies de primatas exibe o conteúdo de miéline (linhas superior e terceira) e seu gradiente espacial correspondente (segunda e linhas inferiores). A linha branca sobreposta a cada mapa representa a localização média do grupo da falia coronal no joelho do corpo caloso; as linhas rosa e azul representam as delimitações conservadoras e liberais do PFC do grupo médio, respectivamente. A área motora primária 4 e a área visual primária V1 são delimitadas por contornos negros no córtex parietal e occipital, respectivamente. As barras pretas indicam a escala relativa das superfícies infladas médias do grupo para cada espécie.

DONAHUEA, C. J.; GLASSERA, M. F.; PREUSSC, T. M.;
RILLINGD, J. K.; VAN ESSENA, D. C. Quantitative assessment
of prefrontal cortex in humans relative to nonhuman primates.
PNAS, v. 115, n. 22, p. E5183- E5192, 2018.

Esses pontos comuns apóiam o uso do NHP como um modelo apropriado para a compreensão de vários aspectos dos transtornos de ansiedade e ansiedade. No entanto, para realizar estudos que examinam a ansiedade em NHPs, é necessário identificar com segurança sinais de comportamento ansioso nesses animais que sejam análogos aos sintomas clínicos usados para identificar a ansiedade em humanos. Além disso, é importante fornecer linhas de evidência convergentes que demonstrem que o fenótipo comportamental é modulado pelos mesmos sistemas fisiológicos e mostra respostas semelhantes à manipulação farmacológica. Para este fim, vamos rever alguns dos métodos comportamentais comumente usados para avaliar a ansiedade no NHP, discutindo algumas das

vantagens e desvantagens associadas a cada um.

Cérebros de humanos e macacos são notavelmente semelhantes em como eles são organizados, de acordo com uma nova pesquisa no jornal *Neuron*, que relata que as regiões do cérebro que controlam a linguagem e processos de pensamento complexos têm conectividade semelhante em ambas as espécies. O autor principal, Franz-Xaver Neubert, da Universidade de Oxford, no Reino Unido, disse que as descobertas podem fornecer informações valiosas sobre o processo evolutivo que estabeleceu tanto as semelhanças quanto as diferenças entre os primatas e os humanos. A pesquisa de Neubert e seus colegas gira em torno de uma região do cérebro conhecida como o córtex frontal ventrolateral, uma região conhecida por ser importante para os processos cognitivos, incluindo linguagem, flexibilidade cognitiva e tomada de decisão.

Ansiedade pode ser descrita como apreensão sobre a antecipação de uma ameaça potencial. Apesar do foco nos transtornos de ansiedade, a ansiedade em si não é inerentemente prejudicial. Um grau de ansiedade em certas situações, como quando confrontado com estímulos potencialmente ameaçadores, é crítico para a sobrevivência de um indivíduo. É adaptável para um indivíduo ser hipervigilante quando predadores podem estar presentes ou para um bebê chorar por sua mãe quando separado. De fato, muito pouca ansiedade pode ser potencialmente perigosa para os indivíduos. No entanto, muita ansiedade em situações em que isso não é garantido pode levar à interrupção das

atividades normais e comprometer o bem-estar mental.

Os chimpanzés têm quase os mesmos traços de personalidade que os humanos

Os chimpanzés têm quase os mesmos traços de personalidade que os humanos, e eles são estruturados de forma quase idêntica, de acordo com o novo trabalho liderado por pesquisadores da Universidade Estadual da Geórgia. A pesquisa também mostra que alguns desses traços têm uma base neurológica e que esses traços variam de acordo com o sexo biológico do chimpanzé individual. "Nosso trabalho também demonstra a promessa de usar modelos de chimpanzés para investigar a neurobiologia dos processos de personalidade", disse o professor assistente Robert Latzman, da Psychology, que liderou a equipe de pesquisa. "Sabemos que esses processos estão associados a uma variedade de resultados de saúde emocional. Estamos animados para continuar investigando esses links." A equipe, que também incluía o professor William Hopkins, da Neuroscience, começou com uma ferramenta comum para analisar as personalidades dos chimpanzés chamada Chimpanzee Personality Questionnaire. O questionário é preenchido pelos cuidadores de chimpanzés, que classificam os chimpanzés em 43 categorias com base na observação do comportamento diário dos animais. O chimpanzé é excitável? Impulsivo? Brincalhão? Tímido? Dominante? O questionário registra tudo. Os pesquisadores analisaram questionários completos para 174 chimpanzés alojados no Centro Nacional de Primatas Yerkes da Universidade de Emory. Eles realizaram extensas análises individuais para descobrir quais traços tendem a andar juntos e quais combinam-se para formar "meta-traços" mais básicos e fundamentais. A análise mostrou que o traço de personalidade mais fundamental para os chimpanzés é a dominância - ou seja, se um animal é um "Alfa" geralmente dominante e subcontratado, ou um "Beta" mais brincalhão e sociável. Mas essas duas grandes categorias podem ser divididas estatisticamente em pequenos traços de personalidade de maneiras que ecoam as estruturas de personalidade que os pesquisadores encontraram repetidamente em sujeitos humanos adultos e infantis. Personalidades alfa, por exemplo, dividem-se estatisticamente em tendências

de dominância e desinibição. Personalidades beta, por outro lado, mostram baixa dominância e emocionalidade positiva. Análises adicionais mostram que essas características de ordem inferior também podem ser estatisticamente divididas em suas partes constituintes. A equipe de pesquisa identificou cinco fatores de personalidade que se combinam diferentemente em cada chimpanzé individual: conscienciosidade, dominância, extroversão, amabilidade e intelecto.



Os chimpanzés têm quase os mesmos traços de personalidade que os humanos, e eles são estruturados de forma quase idêntica.

Isso ecoa um modelo bem conhecido de cinco fatores da personalidade humana, embora os fatores específicos sejam ligeiramente diferentes. Agora, para a neurobiologia: muitos desses traços de chimpanzés se correlacionam estatisticamente com a função de um neuropeptídeo chamado vasopressina. Os chimpanzés que nasceram com uma variante comum nos genes que controlam a vasopressina se comportaram de maneira diferente de seus pares, os machos mostrando mais dominância e mais desinibição, mas as fêmeas menos de ambos. Esta pesquisa mostra não apenas uma base neurobiológica para a personalidade, mas também uma base evolucionária. As bases neurobiológicas da personalidade podem variar de acordo com o sexo biológico do sujeito, pelo menos nos chimpanzés. A personalidade do chimpanzé parece ter quase os mesmos ingredientes que as personalidades humanas, e essa similaridade parece surgir da neurobiologia similar da espécie. "Estes resultados são particularmente significativos à luz dos notáveis paralelos entre as principais dimensões da personalidade encontradas entre os chimpanzés e os humanos", disse Sam Gosling, professor de psicologia da Universidade do Texas em Austin e um pesquisador internacionalmente conhecido em pesquisa de personalidade entre espécies. . "Personalidade em chimpanzés (*Pan Troglodytes*): Explorando a estrutura hierárquica e associações com o

gene receptor da vasopressina V1A", apareceu na edição do jornal PLOS ONE. A pesquisa foi apoiada pelo National Institutes of Health e pelo National Center for Research Resources.

Ansiedade e Comportamentos Relacionados

Nos seres humanos, muitas vezes é feita uma distinção entre um estado ansioso e respostas de ansiedade semelhantes às características. Em geral, o estado ansioso descreve uma resposta emocional elevada a um evento potencialmente ameaçador, como falar em público. As respostas fisiológicas esperadas aos eventos que provocam ansiedade incluem a ativação do sistema nervoso simpático, como aumento da frequência cardíaca, sudorese e agitação. Com a exposição repetida a eventos que provocam ansiedade, os indivíduos frequentemente adaptam estratégias que resultam em uma diminuição tanto na resposta comportamental quanto na fisiológica. Por outro lado, a ansiedade traço é frequentemente ligada à disposição de um indivíduo; indivíduos com ansiedade traço mostram uma resposta comportamental aumentada em um espectro maior de experiências e / ou mantêm essas respostas por um longo período de tempo. Esse

tipo de resposta ansiosa como traço pode estar associada a transtornos de ansiedade. Assim, os transtornos de ansiedade podem ser considerados como respostas bio-comportamentais desreguladas a estímulos ambientais novos, desconhecidos ou potencialmente ameaçadores. Embora as distinções entre ansiedade de estado, ansiedade de traço e transtornos de ansiedade tenham sido propostas para populações humanas, há uma grande correlação entre esses conceitos.

É difícil determinar se as mesmas distinções estão presentes nos NHPs. Não há uma resposta comportamental única que defina um animal como sendo ansioso. Em vez disso, como os humanos, as PNHs exibem um *continuum* de respostas comportamentais para qualquer situação.

Continuum representa uma série de acontecimentos sequenciais e ininterruptos, fazendo com que haja uma continuidade entre o ponto inicial e o final. Esta palavra é diretamente derivada do latim **continuum**, que pode ser traduzido literalmente como "contínuo". No sentido amplo desta palavra, **continuum** pode ser entendido como uma sequência que aparenta não ter intervalos, fazendo com que cada etapa seja muito similar a seguinte. Porém, nota-se que, após o término de um longo processo **continuum**, o início é diferente do final.

Os animais em uma extremidade do espectro podem mostrar respostas aumentadas ou exageradas a um estímulo específico e, portanto,

podem se comportar com mais ansiedade do que outros.

Ansiedade em humanos é frequentemente comorbida com outros distúrbios, incluindo depressão e abuso de substâncias ou álcool. Também foi ligado a várias construções temperamentais, incluindo o medo excessivo e a inibição comportamental. Numerosas investigações mostraram que crianças altamente inibidas correm maior risco de desenvolver ansiedade e depressão mais tarde na vida. Assim, outras emoções ou traços, em particular o medo, são frequentemente incluídos em estudos de ansiedade.

Existem muitos subtipos de ansiedade, incluindo ansiedade de separação, ansiedade social e ansiedade generalizada, só para citar alguns. Esses diferentes subtipos podem ter evoluído para ajudar os indivíduos a se adaptarem a vários perigos, como predação, separação do grupo e ostracismo dos membros do grupo. Embora esses subtipos possam se manifestar de maneira diferente, todos eles têm muitas semelhanças, incluindo as respostas fisiológicas e comportamentais e a desregulação do sistema de defesa. Um exame aprofundado dos vários subtipos está além do escopo deste capítulo e,

portanto, nos referiremos à ansiedade generalizada, a menos que seja especificamente declarado.

A ansiedade e o macaco

Grande parte do trabalho inicial sobre a ansiedade do NHP utilizou espécies de macacos, particularmente rhesus (*Macaca mulatta*) e cynomolgus (*Macaca fascicularis*), como modelos experimentais. Essas espécies ainda continuam sendo os modelos mais comuns de ansiedade da PNH.

No entanto, na última década, houve um aumento acentuado no número de macacos do Novo Mundo, particularmente espécies de saguis (por exemplo, *Callithrix penicillata*), usados em estudos de ansiedade. Os mimos são menores e geralmente mais fáceis de manusear do que os macacos. não tem preocupações zoonóticas, como o herpesvírus Macacine 1 (Herpes B virus). Embora a expressão da ansiedade inclua muitos padrões comportamentais específicos da espécie, os tipos de comportamentos usados para identificar a ansiedade são semelhantes entre essas espécies de primatas.

Uma classe de comportamentos que acredita-se que refletem a ansiedade em primatas, incluindo humanos, são comportamentos de deslocamento. As atividades de deslocamento geralmente são definidas como comportamentos aparentemente inadequados ao estímulo que os provocou. Acredita-se que ocorram durante situações em que há impulsos conflitantes (por exemplo, medo e agressão), estressores sociais ou ambientais inevitáveis, ou nos quais o sujeito não pode atingir sua meta. Por exemplo, quando apresentado com um alimento de uma pessoa unifamiliar, um cachorro pode começar a lamber a pata em vez de pegar a comida. Em primatas, os comportamentos de deslocamento podem incluir arranhões, auto-cuidados, tremores (semelhantes a um cachorro molhado) e bocejos.

Outros sinais de ansiedade ou medo em NHPs incluem piloerection, ou fazendo-se parecer maior. Sorrisos de dentes estendidos, também conhecidos como sorrisos de medo ou caretas de medo, podem indicar medo em várias espécies de NHP, embora possa haver outras funções para essa expressão facial. Aumento da vigilância e medo excessivo também são usados para indicar ansiedade em NHPs. Olhar de fenda, orelhas achatadas e apresentação anogenital são

exibições relacionadas à ansiedade específicas para os saguis. Além das expressões faciais, as vocalizações também podem indicar ansiedade; os jovens macacos costumam “coo” quando separados da mãe, enquanto “tsk-tsk” e “geckering” são indicativos de ansiedade nos saguis.

Geckering: vocalizações altas e pulsantes comumente produzidas por jovens macacos rhesus em circunstâncias angustiantes.

Muitos desses comportamentos relacionados à ansiedade são semelhantes àqueles mostrados pelos seres humanos em situações potencialmente ansiogênicas. Por exemplo, em humanos, comportamentos de deslocamento como arranhar ou girar o cabelo, semelhante ao auto-cuidado em NHPs, podem indicar ansiedade. Além disso, muitos desses comportamentos foram validados pela sua resposta ao desafio farmacológico. Anticidolíticos, como o lorezapam, mostraram reduzir o risco de arranhões auto-dirigidos em macacos cynomolgus de grupo adulto, enquanto os compostos ansiogênicos aumentam os comportamentos de deslocamento. Assim, esses comportamentos são geralmente aceitos como indicadores de ansiedade.

Embora esses comportamentos específicos estejam associados à ansiedade nos NHPs, eles são todos apropriados em determinados contextos. É quando eles são realizados fora de contexto (por exemplo, um indivíduo que arranha ou treme em uma situação não ameaçadora) ou por períodos prolongados que podem indicar um fenótipo ansioso.

Mesmo comportamentos adaptativos, como agressão ou congelamento na presença de uma ameaça em potencial, podem ser mal-adaptativos quando realizados em excesso. São esses comportamentos que freqüentemente são de grande interesse em estudos de ansiedade.

Avaliando ansiedade em Primatas Não Humanos (NPHs)

Em humanos, a informação clínica ou diagnóstica relativa ao comportamento ansioso é tipicamente derivada de entrevistas com o paciente ou cuidadores, da administração de inventários padronizados ou de avaliações comportamentais diretas. Nossa capacidade de avaliar a ansiedade em modelos de NHP é muito mais limitada e se

baseia em inferências sobre resultados comportamentais ou fisiológicos que se assemelham à condição humana. Ao longo dos anos, os pesquisadores desenvolveram vários métodos para avaliar aspectos específicos da ansiedade em NHPs, em um esforço para entender melhor as condições necessárias ou suficientes para suportar o comportamento semelhante à ansiedade.

Muitos dos testes usados para avaliar a ansiedade em NHPs baseiam-se em observações comportamentais diretas, seja no ambiente doméstico (no qual pouco é feito para o animal) ou em uma situação na qual o animal é de alguma forma provocado (isto é, provido de um estímulo projetado). para obter uma resposta). Esses testes inferem que a função das respostas comportamentais observadas são análogas às encontradas em pessoas com ansiedade. Depois de identificar indivíduos que expressam comportamento ansioso, os pesquisadores podem então procurar fatores fisiológicos ou neurológicos concomitantes que possam ser traduzidos para a condição humana. Alternativamente, os pesquisadores também podem examinar maneiras pelas quais os animais com esses comportamentos ansiosos diferem dos outros em

relação a várias medidas de resultado (por exemplo, suscetibilidade à doença, aptidão física). Outra classe de testes se baseia em resultados fisiológicos ou comportamentais objetivos para um determinado estímulo que são homólogos àqueles que ocorrem em humanos. Por exemplo, pessoas ansiosas são mais propensas que outras a reagir a um som súbito e inesperado com uma resposta de sobressalto exagerada (medida por aumentos da frequência cardíaca ou piscadas dos olhos). Os pesquisadores adotaram metodologia semelhante para avaliar a resposta de sobressalto para os NHPs.

Avaliações mais recentes de emocionalidade focalizaram os processos cognitivos envolvidos na regulação emocional. Esses testes, conhecidos coletivamente como testes de viés cognitivo, baseiam-se na idéia de que, em humanos e outros animais, funções cognitivas, como julgamento e atenção, podem ser afetadas pelo estado emocional. Portanto, pode-se medir o estado afetivo de um indivíduo avaliando seu julgamento ou atenção a estímulos com valência emocional díspar. Estes testes também foram adaptados para uso em NHPs.

Descrevemos alguns métodos comumente usados para avaliar a ansiedade no NHP aqui.

Avaliações no Ambiente Doméstico

Uma maneira pela qual os pesquisadores podem avaliar a ansiedade em NHPs é observá-los em seu ambiente doméstico e avaliar sua resposta a eventos naturalistas cotidianos (por exemplo, novos cuidadores, introdução de novos objetos, interações com conespecíficos). Indivíduos normalmente respondem com uma série de comportamentos quando confrontados com esses tipos de eventos. Indivíduos ansiosos podem responder com respostas de medo aumentadas em comparação com outros indivíduos do mesmo nível, idade e sexo. Eles também podem mostrar maior vigilância e comportamentos de deslocamento.

Para avaliar o comportamento no ambiente doméstico, os pesquisadores normalmente usam técnicas comportamentais padrão (por exemplo, observações focais, observações de varredura) para quantificar o comportamento e determinar o orçamento de atividades de um indivíduo. Existem vários métodos pelos quais esses tipos de dados podem ser obtidos. O método mais comumente usado é a observação focal, na qual os indivíduos

são observados por um determinado período de tempo (por exemplo, 10 minutos por dia durante vários dias) e os comportamentos de interesse são registrados. As observações podem ser feitas por um observador treinado localizado na frente do indivíduo ou podem ser filmadas para posterior codificação comportamental. Para serem eficazes, esses períodos de observação devem ser longos o suficiente para medir o comportamento de interesse e freqüentes o suficiente para garantir que eventos imprevisíveis (por exemplo, doença, mudança de clima, problema mecânico na sala) não distorçam os dados.

Fazer observações mais curtas e mais frequentes durante vários dias, em oposição a observações mais longas e menos frequentes, permite um orçamento de atividade mais completo do indivíduo.

Estes tipos de estudos observacionais têm sido utilizados para examinar a ansiedade social, a ansiedade de separação materna e a ansiedade generalizada (por exemplo, resposta a ruídos altos repentinos) em espécies de NHP. Embora a maioria desses testes tenha sido realizada em animais alojados em grupo, as avaliações do ambiente domiciliar podem ser válidas para animais em gaiolas e até mesmo alojados

individualmente. Em um estudo recente de macacos cynomolgus machos alojados individualmente, os pesquisadores registraram comportamentos (por exemplo, alimentação, comportamento estereotipado, comportamento em relação ao observador, exploração), localização na gaiola (por exemplo, frente, costas), olhar (por exemplo, em direção ao observador) , postura (por exemplo, bípede, caída) e orientação do corpo (por exemplo, em direção à parede, observador). Com uma coleta de amostra relativamente pequena ($n = 6$ observações por indivíduo durante 2 dias), eles identificaram cinco perfis comportamentais distintos. Um perfil incluiu comportamentos de deslocamento e agressão direcionados ao observador, interpretados pelos autores como análogos ao comportamento ansioso. Embora esses perfis comportamentais do ambiente domiciliar devam ser validados, eles fornecem evidências de que diferenças individuais na expressão do comportamento ansioso podem ser obtidas com relativamente pouca provocação, mesmo para animais que vivem em ambientes alojados em gaiolas.

Outro método comum para avaliar a ansiedade e os comportamentos relacionados em primatas

alojados em grupo é a classificação do observador. A classificação normalmente envolve dois ou mais observadores que pontuam os sujeitos com base em um número de traços ou adjetivos predefinidos, como “apreensivo”, “ativo”, “brincalhão” e “curioso”. As pontuações são então colocadas em uma análise fatorial, com o objetivo de revelar várias dimensões do comportamento. Fatores comuns que tipicamente emergem de tais estudos incluem “sociabilidade”, “confiança”, “medo”, “curiosidade” e “excitabilidade”, alguns dos quais estão ligados à ansiedade. Esses fatores foram correlacionados com respostas comportamentais em vários contextos. Por exemplo, bebês de macacos rhesus rotulados como tendo um temperamento altamente nervoso, similar ao neuroticismo em humanos, eram mais propensos do que outros a desenvolver um comportamento estereotípico mais tarde na vida. Esses tipos de estudos observacionais são altamente relevantes para os transtornos de ansiedade em humanos, porque destacam a variação natural no comportamento ansioso. Eles também fornecem uma oportunidade para examinar respostas comportamentais em situações em que não parece haver uma ameaça evidente, que pode ser análogo à ansiedade

humana. Como mencionado acima, muitas das respostas ansiosas foram validadas farmacologicamente. No entanto, os estudos do ambiente doméstico também tendem a ser altamente intensivos em termos de tempo e exigem treinamento especializado em técnicas de observação comportamental. Os tamanhos de amostra precisam ser relativamente grandes para considerar fatores como diferenças de classificação e idade. Também é importante controlar outros possíveis fatores de confusão, como a hora do dia, a época do ano e assim por diante. Os PNH com padrões sazonais de reprodução / acasalamento podem se comportar diferentemente durante a estação de acasalamento do que a estação de parto. Mesmo os animais sem ciclos sazonais de reprodução podem se comportar de maneira diferente ao longo do ano, dependendo de fatores como a duração do dia e a temperatura. O investimento de tempo e os tamanhos de amostra necessários são frequentemente fatores limitantes na eficácia das avaliações do ambiente doméstico como um modelo para medir a ansiedade em NHPs.

Provas de resposta provocada

Nos últimos 30 anos, os pesquisadores usaram respostas incondicionadas a vários estímulos ameaçadores ou potencialmente ameaçadores em um esforço para avaliar a ansiedade em NHPs. Há uma variedade de estressores usados nesses testes, a maioria dos quais se aproxima de estímulos etologicamente relevantes aos quais os animais devem ter adaptações evolutivas. Esses estressores podem incluir um novo ambiente (isto é, testes de campo aberto), novos seres humanos, coespecíficos e predadores.

Para além de serem etologicamente relevantes, muitos destes testes são semelhantes aos utilizados para avaliar a ansiedade e características relacionadas (por exemplo, inibição comportamental) em humanos. Por exemplo, um método pelo qual os psicólogos avaliam a inibição comportamental e a ansiedade em crianças é medir seu comportamento em um novo ambiente, geralmente uma sala de brinquedos composta de brinquedos novos e / ou estímulos potencialmente assustadores, como estranhos mascarados. A mãe está tipicamente presente e solicitada a não interferir no comportamento da criança. As crianças exibem um espectro de respostas a esse novo ambiente. Algumas crianças mais ousadas e exploratórias

brincam com os brinquedos e demonstram pouco sofrimento, enquanto crianças mais inibidas costumam ficar perto de suas mães. Embora comumente usados para avaliar a ansiedade em espécies de roedores, esses tipos de testes de campo aberto são menos usados em espécies de NHP. Nós nos concentramos em dois testes de resposta provocados aqui.

Teste de intrusão humana

O teste de intrusão humana (HIT, do inglês Human Intruder Test) é um dos testes mais utilizados para medir a ansiedade em macacos. Neste teste, o estímulo é um intruso humano desconhecido. O HIT foi extrapolado de estudos iniciais que investigaram a expressão de respostas típicas de espécies a experiências sociais levemente estressantes e respostas de socorro infantil relacionadas à breve separação materna. Pesquisadores adotaram e refinaram esses primeiros testes para caracterizar ainda mais os componentes de respostas afetivas. Além disso, eles coletaram os dados paramétricos críticos necessários para apresentar um modelo de ansiedade baseado em diferenças individuais em respostas excessivas ao intruso humano.

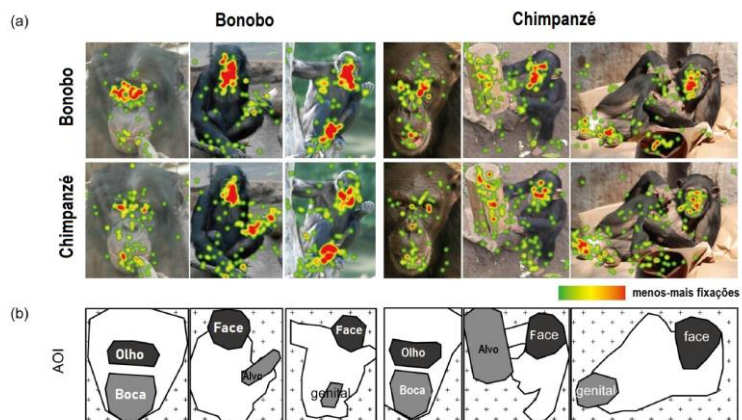
Durante o curso dessas investigações, Kalin e outros identificaram os mecanismos biocomportamentais modulando o medo, a ansiedade e as respostas emotivas em macacos rhesus e definiram a estabilidade da resposta ao longo do desenvolvimento.

O HIT é projetado para medir a resposta de um indivíduo a um estímulo social potencialmente ameaçador de um intruso humano desconhecido. O teste foi originalmente desenvolvido para avaliar o temperamento em macacos rhesus infantis, embora tenha sido usado para animais de todas as faixas etárias. Nos estudos originais, o sujeito foi temporariamente removido de sua mãe e transferido para uma nova gaiola em uma nova sala de testes. Durante 10 minutos, a criança permaneceu sozinha nesta sala (Sozinho 1). Após 10 minutos, um intruso humano desconhecido entrou na sala e ficou ao lado da gaiola, com o seu perfil para o assunto, tomando cuidado para evitar contato com os olhos (No Eye Contact [NEC]).

Experimentos de rastreamento ocular (eye-tracking)

Experimentos de rastreamento ocular mostraram que humanos e várias espécies de primatas não-humanos fixam predominantemente olhos entre características faciais. Apenas poucos estudos examinaram a variação individual e de espécies de contato visual em primatas não humanos. Os dois parentes mais próximos dos seres humanos, os bonobos e os chimpanzés, diferem

comportamental, cognitivamente e emocionalmente de várias maneiras, apesar de suas semelhanças gerais. Enquanto os bonobos mostram comportamentos mais afiliativos em relação a conespecíficos, os chimpanzés exibem uma agressão mais evidente e severa contra os coespecíficos. Do ponto de vista cognitivo, os bonobos apresentam melhor desempenho em coordenação social, acompanhamento de olhares e cooperação relacionada a alimentos, enquanto os chimpanzés são excelentes em tarefas que exigem habilidades de forrageamento extrativismo. Foi hipotetizado que a atenção e a motivação desempenham um papel importante na formação das diferenças de comportamento, cognição e emoção das espécies. Assim, foi previsto que os bonobos prestariam mais atenção ao rosto e aos olhos dos outros indivíduos, pois estão relacionados à afiliação social e à coordenação social, enquanto os chimpanzés prestariam mais atenção aos objetos de ação alvo, pois estão relacionados ao forrageamento. Usando o eye-tracking, examinamos a varredura espontânea de bonobos e chimpanzés de imagens que incluíam olhos, boca, face, genitais e objetos alvo de ação de coespecíficos. Embora os bonobos e os chimpanzés observassem esses elementos em geral de maneira semelhante, os bonobos viam o rosto e os olhos mais do que os chimpanzés, enquanto os chimpanzés viam os outros elementos, a boca, objetos de ação e genitais, mais longos que os bonobos. Em uma análise discriminante, a variação individual nos padrões de visualização previu fortemente as espécies de indivíduos, demonstrando claramente padrões de visualização específicos para cada espécie. Sugerimos que tais diferenças atencionais e motivacionais entre bonobos e chimpanzés poderiam ter contribuído em parte para moldar os comportamentos específicos da espécie, a cognição e a emoção dessas espécies, mesmo em um período relativamente curto do tempo evolutivo.



KANO, F.; HIRATA, S.; CALL, J. Social Attention in the Two Species of Pan: bonobos make more eye contact than chimpanzees. *PLoS ONE*, v. 10, n. 6, p. 1-14, 2015.

Este estímulo foi projetado para imitar uma ameaça social potencial em que a ameaça ainda não percebe o macaco. O intruso humano permaneceu nessa postura por 9 a 10 minutos, após o que o intruso virou a cabeça e fez contato visual direto com o sujeito (Stare, ST) por 9 a 10 minutos. O contato visual direto com os macacos é um comportamento ameaçador, e esse período representou um estímulo ameaçador para os sujeitos. O intruso, em seguida, deixou a sala e a criança ficou sozinha por mais 10 minutos, após o que foi devolvida à sua mãe. Houve diferentes iterações desse teste; por exemplo, no conjunto original de estudos, as porções NEC e ST foram realizadas em dias diferentes. No entanto, desde que o estudo original, o NEC e ST foram

realizados consecutivamente, e em algumas iterações do teste não são realizadas todas as quatro fases do teste.

premissa do teste é avaliar a resposta a um estímulo de ameaça etologicamente relevante. Embora haja uma grande variação individual na resposta comportamental neste teste, as crianças tendem a responder à separação inicial de suas mães com um aumento nos coos e na locomoção. Coos são uma vocalização de socorro emitida pelos bebês em um esforço para atrair suas mães. Quando o intruso humano entra sem fazer contato visual direto, os bebês freqüentemente congelam, um comportamento no qual o sujeito permanece completamente imóvel, exceto por movimentos leves dos olhos. Permanecer imóvel e imóvel é considerado uma resposta adaptativa para um pequeno primata indefeso, tornando a detecção mais difícil para um predador em potencial. Da mesma forma, na condição Stare, a resposta adaptativa apropriada para um primata seria atentar e direcionar a atenção diretamente para o estímulo humano desconhecido. Os bebês normalmente respondem ao contato visual direto com algum grau de comportamento defensivo, como ameaças ou vocalizações agressivas, como latidos.

Embora essas respostas comportamentais sejam adaptativas quando realizadas com moderação, podem ser problemáticas quando realizadas em excesso, sugerindo uma desregulação no que seria considerado uma resposta normativa a um desafio social. Por exemplo, indivíduos que demonstram excessivo congelamento no NEC podem ser semelhantes aos humanos que exibem respostas de medo excessivas ou imóveis. Existem várias linhas de evidência sugerindo que esses indivíduos realmente exibem um temperamento ansioso, validando a importância da tradução desse paradigma para nossa compreensão da ansiedade humana.

O estabelecimento do TIH como um modelo de ansiedade foi ainda mais elucidado pela manipulação farmacológica dos sistemas transmissores neurais usados no tratamento de transtornos de ansiedade. Por exemplo, alguns pesquisadores mostraram que respostas comportamentais de macacos rhesus infantis às condições Alone ou NEC foram reguladas por diferentes sistemas de neurotransmissores. O agonista opiáceo, morfina, reduziu a formação de bolhas, enquanto o antagonista de opiáceos, naloxona, aumentou o efeito de coorte, mas nenhum deles teve efeito sobre o congelamento

ou outros comportamentos defensivos. Por outro lado, o diazepam, um benzodiazepínico ansiolítico, reduziu os comportamentos de congelamento e defesa, sem efeito sobre o arrulho. A supressão desses comportamentos com ansiolíticos estabelece sua contribuição para uma resposta fenotípica semelhante à ansiedade. Por outro lado, o arrulhar pode não ser um contribuinte direto para um fenótipo de ansiedade; em vez disso, o cooing pode estar mais relacionado à resposta de socorro associada a essas duas condições de teste. Estudos subsequentes estenderam os achados deste estudo inicial, mostrando que os ansiolíticos diminuíram tanto os comportamentos defensivos quanto as respostas relacionadas à ansiedade para o intruso e que um composto ansiogênico aumentou o comportamento de congelamento, exploração, hostilidade, latidos e arrulhos.

Outras descobertas são paralelas às medidas periféricas de respostas de ansiedade encontradas em estudos em humanos. Em um estudo, macacos rhesus infantis que não apresentaram resposta comportamental ao intruso humano tiveram uma resposta enfraquecida do hormônio de crescimento ao desafio farmacológico com clonidina e hormônio liberador

do hormônio do crescimento em comparação com os bebês que responderam, independentemente da natureza da resposta. Demonstrou-se que a resposta diminuída do hormônio de crescimento ao desafio farmacológico está associada ao desenvolvimento de comportamento depressivo e ansioso em humanos. Da mesma forma, existem numerosos estudos que investigam a dinâmica do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e a interação entre o estresse e respostas semelhantes à ansiedade. Os macacos que exibiram uma resposta de congelamento exagerada na condição NEC (isto é, resposta inibida) apresentaram níveis de cortisol basal mais elevados do que outros. Esse achado é congruente com trabalhos anteriores que demonstraram que crianças inibidas têm níveis mais altos de cortisol. Assim, a resposta diminuída do hormônio do crescimento ou o aumento do cortisol podem ser indicativos de diferenças fisiológicas subjacentes nesses sistemas e de seu papel na modulação do comportamento afetivo.

Embora a maioria dos testes de HIT tenha sido feita com macacos, uma variação deste paradigma tem sido usada com saguis. Nestes testes, um humano estranho fica próximo ao sagui

em sua gaiola por um curto período de tempo. Os saguis normalmente respondem a essa ameaça recuando para a parte de trás da gaiola e se envolvendo em comportamentos de medo, incluindo olhares com fenda, marcação de cheiro, tufos de orelha achatados e piloereção. Estes comportamentos foram reduzidos com vários ansiolíticos, incluindo diazepam, buspirona, zacoprida e clordiazepóxido.

Há muitas razões para o amplo uso desses testes de desafio contra intrusos humanos. Conforme detalhado, eles foram bem validados e até mesmo pequenas modificações no protocolo original produziram resultados semelhantes. O HIT pode ser usado em desenvolvimento, é relativamente fácil de executar e não requer muitos equipamentos especializados.

No entanto, existem algumas desvantagens desse teste também. Os sujeitos podem diferir muito em relação à sua interação com os seres humanos, o que poderia afetar sua resposta a um intruso não familiar. Indivíduos que vivem em grandes grupos com pouco contato com os seres humanos podem responder de forma diferente do que os indivíduos que vivem em gaiolas com grande contato humano. A consistência do intruso também pode influenciar na magnitude da variabilidade dos

efeitos observados. Por exemplo, os sujeitos podem responder de maneira diferente a intrusos de fêmeas pequenas do que a intrusos masculinos grandes. Além disso, em paradigmas nos quais os animais são testados em sua gaiola em casa, em oposição a uma sala de testes silenciosa, o comportamento do sujeito pode ser influenciado pelo comportamento dos outros animais na sala.

Teste de confrontação com o predador

Outro estímulo etologicamente relevante usado para evocar a resposta à ameaça é um predador. A predação é uma força evolutiva impulsionadora na maioria das espécies de primatas, se não em todas, e os animais têm comportamentos defensivos bem desenvolvidos para responder a ela. Embora um ser humano possa ser uma ameaça em potencial, os comportamentos defensivos em relação a predadores reais são uma parte intrínseca do repertório comportamental da maioria dos animais.

Testes de confrontação com predadores foram desenvolvidos para avaliar a resposta a uma ameaça predatória. Até o momento, esses testes

foram realizados em grande quantidade em saguis (*Callithrix penicillata*), uma espécie particularmente vulnerável à predação na natureza. Nestes testes, os saguis são expostos a um gato *Octilista* taxidermizado (*Felis tigrina*), um predador natural. Este predador empalhado tem demonstrado induzir respostas consistentes de ameaça e medo nos saguis.

Nesse paradigma, o assunto é primeiramente aclimatado a um aparato de teste aberto. O espaço de teste é dividido em dois segmentos principais com uma barreira visual opaca. A seção maior é ainda dividida pelo uso de dois furos quadrados para formar basicamente um labirinto de figura 8. Uma porta de guilhotina no segmento menor e buracos na barreira permitem que os sujeitos se movam entre os segmentos. No início do estudo, o sagui é colocado na pequena seção e a porta da guilhotina e outros buracos na barreira são removidos para que o sujeito possa entrar na grande seção da arena de testes. O sagui pode se aclimatar ao labirinto, sem o estímulo predatório, por vários (4-7) tentativas durante vários dias. Após a aclimação, o sagui é novamente colocado no labirinto, mas com o gato taxidermizado presente por várias tentativas. O predador é colocado em um canto distante do

labirinto de tal maneira que não seja visível para o sagui até que o sujeito explora o recinto. Esse design permite que o animal “atravesse” um predador, como em um ambiente natural, em oposição a um estímulo ameaçador apresentado a ele enquanto está em uma gaiola. O design também permite ao sujeito uma maneira de escapar do predador (isto é, ele pode voltar para a parte menor do compartimento).

Nesse paradigma, o assunto é primeiramente aclimatado a um aparato de teste aberto. O espaço de teste é dividido em dois segmentos principais com uma barreira visual opaca. A seção maior é ainda dividida pelo uso de dois furos quadrados para formar basicamente um labirinto de figura 8. Uma porta de guilhotina no segmento menor e buracos na barreira permitem que os sujeitos se movam entre os segmentos. No início do estudo, o sagui é colocado na pequena seção e a porta da guilhotina e outros buracos na barreira são removidos para que o sujeito possa entrar na grande seção da arena de testes. O sagui pode se aclimatar ao labirinto, sem o estímulo predatório, por vários (4-7) tentativas durante vários dias. Após a aclimação, o sagui é novamente colocado no labirinto, mas com o gato taxidermizado presente por várias tentativas. O

predador é colocado em um canto distante do labirinto de tal maneira que não seja visível para o sagui até que o sujeito explora o recinto. Esse design permite que o animal “atravesse” um predador, como em um ambiente natural, em oposição a um estímulo ameaçador apresentado a ele enquanto está em uma gaiola. O design também permite ao sujeito uma maneira de escapar do predador (isto é, ele pode voltar para a parte menor do compartimento).

Tal como acontece com os testes de intrusos humanos, há uma ampla gama de respostas a esse paradigma. Em geral, os saguis respondem à presença do predador empalhado com um aumento nas chamadas de alarme do tsik-tsik, vigilância, comportamentos de deslocamento, como riscos e marcas de cheiro, e uma diminuição no comportamento exploratório, o que pode indicar ansiedade. Pesquisadores encontraram habituação em algumas variáveis (por exemplo, diminuição na vocalização e aumento na exploração) após exposição prolongada ao predador, mas não em outras (por exemplo, evitar a área em que o gato foi colocado). Houve um aumento nos comportamentos auto-dirigidos, como coçar e auto-apanhar com exposição repetida ao predador,

sugerindo que essas respostas comportamentais não atenuaram. A administração de ansiolíticos, como o diazepam e a buspirona, reduziu os comportamentos de deslocamento e aumentou a proximidade do comportamento predatório e exploratório de maneira dependente da dose. Curiosamente, como com o HIT, os ansiolíticos não afetaram as vocalizações nesse paradigma. Testes similares avaliando a resposta a um desafio predatório foram realizados em outras espécies, incluindo macacos rhesus. Tanto os macacos rhesus criados em laboratório como os selvagens foram introduzidos em cobras (real e modelo), um predador em potencial. Nestes testes, os animais mostraram respostas de medo semelhantes às exibidas pelos saguis. Como com os saguis, certos comportamentos diminuíram com a exposição repetida, particularmente com cobras modelo. É importante ressaltar que, tanto nos paradigmas do sagui como do macaco rhesus, havia uma grande quantidade de diferenças individuais na habituação; alguns assuntos se acostumaram relativamente rápido, enquanto outros não. A falta de habituação, juntamente com o aumento da resposta ao medo, pode indicar ansiedade neste teste.

Uma vantagem dos testes de desafio predatório sobre aqueles que envolvem ameaças humanas é que eles exploram o comportamento natural do sujeito. Respostas antipredativas são uma parte importante e inata do repertório comportamental da maioria das espécies de NHP. Ao contrário da resposta a um humano, que pode ser influenciada por experiências anteriores, é improvável que os primatas de laboratório tenham qualquer experiência com um predador natural. No entanto, para que esses testes sejam eficazes, o predador deve ser realista o suficiente para causar e manter uma resposta.

Condicionamento Associativo e Testes de Resposta de Surto

Modelos de condicionamento associativo da ansiedade, como o teste de medo condicionado, usam a evitação de dano inato do sujeito ou a resposta de escape reflexiva para entender os mecanismos comportamentais que controlam a expressão da ansiedade. Comportamentos de sobressalto reflexivo em resposta a um estímulo inesperado ou nocivo têm valor adaptativo. No entanto, respostas de sobressalto aumentadas podem indicar ansiedade. Desta forma, estes

testes foram usados para medir ansiedade e comportamentos relacionados em muitas espécies, incluindo NHPs. Na forma mais simples do teste de medo condicionado, o sujeito é apresentado com um estímulo neutro ou condicional (CS; por exemplo, uma luz) seguido por um estímulo nocivo incondicionado (US; por exemplo, um ruído alto) conhecido por engendrar um reflexo incondicionado ou resposta de sobressalto (UR; por exemplo, movimento motor grosseiro ou piscar de olhos). A magnitude da resposta motora do animal (isto é, quanto o sujeito se move; muitas vezes medido pelo acelerômetro em NHPs) é a principal medida dependente desses modelos associativos, mas medidas de resultado podem incluir outros fatores como a duração da resposta motora ou a ocorrência de ameaças típicas de espécies ou comportamentos de ansiedade. Pareamentos repetidos do CS com o US resultam em uma associação entre o CS anteriormente neutro e o UR, de tal forma que quando o CS é apresentado o animal responde com o UR, mesmo na ausência dos US.

Nesta descrição simplificada, o CS atua para sinalizar a iminente apresentação do estímulo surpreendente (US), que se acredita ser medo ou

provocação de ansiedade. Ao investigar a relação entre a apresentação do estímulo neutro (por exemplo, frequência e duração) e a resposta de sobressalto resultante, os pesquisadores podem avaliar fatores que modulam a expectativa do sujeito de um estímulo desagradável iminente. Dessa maneira, os modelos associativos fornecem uma estrutura para entender como associações anteriormente emparelhadas entre estímulos neutros e ameaçadores chegam a gerar respostas emotivas negativas (por exemplo, medo) e desencadeiam uma expectativa do estímulo nocivo (ou seja, um estado ansioso). Respostas emocionais exageradas a estímulos aparentemente não ameaçadores são uma característica marcante dos transtornos de ansiedade e podem ser expressas de maneira comportamental como hiper ou hiporresponsividade a esses estímulos ambientais.

Variações do teste de medo condicionado e outros modelos associativos permitiram ainda aos cientistas investigar as contribuições dessas associações emparelhadas para a expressão de ansiedade. Uma variação, o teste de sobressalto potencializado, usa o CS (por exemplo, sinal de luz) previamente condicionado para sinalizar um

estímulo aversivo (US; ruído alto no exemplo anterior) para sinalizar intermitentemente um segundo estímulo aversivo (por exemplo, um sopro de ar). A manipulação da apresentação intermitente do CS resulta em uma resposta comportamental potencializada. Uma resposta de sobressalto aumentada (isto é, maior magnitude e / ou duração) ao CS correlaciona-se com ansiedade ou medo. O sobressalto potencializado tem sido amplamente validado em várias espécies, incluindo vários NHPs. A correspondência entre respostas humanas e de NHP permite uma investigação mais aprofundada dos mecanismos que modulam essas respostas. Por exemplo, a resposta de sobressalto potenciada pode ser diminuída pela administração de compostos ansiolíticos e aumentada por fármacos com propriedades ansiogênicas conhecidas.

O teste de inibição de pré-pulso (PPP) é semelhante ao teste de medo condicionado.

A inibição do pré-pulso (PPI) é um fenômeno neurológico em que um pré-estímulo (pré-estímulo) mais fraco inibe a reação de um organismo a um estímulo forte subsequente (pulso). Os estímulos geralmente são acústicos, mas estímulos táteis (por exemplo, através de sopros de ar sobre a pele) e estímulos luminosos também são usados. Quando a inibição do pré-pulso é alta, a resposta de sobressalto correspondente é reduzida. A redução da amplitude do sobressalto reflete a capacidade do sistema nervoso de se adaptar

temporariamente a um forte estímulo sensorial quando um sinal anterior mais fraco é dado para avisar o organismo. O PPI é detectado em numerosas espécies, variando de camundongos a humanos. Embora a extensão da adaptação afete numerosos sistemas, os mais confortáveis para medir são as reações musculares, que normalmente são diminuídas como resultado da inibição nervosa. Déficits de inibição pré-pulso manifestam-se na incapacidade de filtrar a informação desnecessária; eles foram ligados a anormalidades do sistema sensorio-motor. Tais déficits são notados em pacientes que sofrem de doenças como esquizofrenia e doença de Alzheimer, e em pessoas sob a influência de drogas, manipulações cirúrgicas ou mutações.

O teste de PPI estabelece primeiro o emparelhamento CS-US, mas depois acrescenta outro estímulo de sugestão ou de pré-impulso (por exemplo, sopro de ar fraco) imediatamente antes da apresentação do estímulo aversivo. O estímulo pré-pulso tipicamente reduz ou inibe a magnitude da resposta comportamental (isto é, a produção motora grossa) ao estímulo aversivo, embora haja variação individual na quantidade de inibição. Esse modelo avalia a capacidade do sujeito de usar as informações sensoriais adicionais do estímulo pré-pulso para bloquear os efeitos de um estímulo aversivo iminente. Este gating sensorio-motor é atenuado em várias psicopatologias, incluindo a esquizofrenia, que é freqüentemente associada à ansiedade. Mais recentemente, diminuiu PPI foi mostrado em humanos com transtorno do pânico e ansiedade geral. Embora

poucos estudos tenham explicitamente usado o teste PPI como um modelo para ansiedade em NHPs, o PPI foi encontrado em macacos rhesus, permitindo estudos que examinam contribuições de sistemas neurais na modulação da ansiedade em NHPs.

Finalmente, embora não seja um modelo de condicionamento associativo, o teste de sobressalto acústico não sinalizado também foi usado para avaliar a emotividade em NHPs. Neste teste, o sujeito é tipicamente colocado em uma câmara especializada e apresentado com um estímulo de sobressalto não sinalizado e uncued (por exemplo, estímulo acústico). Em NHPs, a magnitude da resposta é medida como movimento motor grosseiro ou reações comportamentais defensivas, como aumento da vigilância e ameaça de boca aberta. Os indivíduos geralmente começam a se adaptar ao estímulo de sobressalto durante apresentações repetidas, e a resposta comportamental diminui. No entanto, há um continuum de diferenças individuais no aprendizado para se habituar à resposta. Indivíduos que continuam a exibir uma resposta de sobressalto aumentada ou prolongada após repetidos estudos são conceituados como “sensíveis à ansiedade”. Da mesma forma, os

pesquisadores descobriram que os seres humanos com transtorno do pânico mostraram uma resposta normal ao sobressalto, mas tinham déficits na habilidade de habituar-se ao sobressalto não sinalizado.

Todos esses testes são projetados para fornecer medidas comportamentais objetivas de emocionalidade. As respostas comportamentais são reflexivas, não inferidas, como são com alguns dos outros testes mencionados. Por exemplo, a movimentação motora grossa, frequentemente avaliada pelo uso de um acelerômetro, é uma medida de resultado comum para esses testes. Os testes associativos também requerem um número relativamente pequeno de indivíduos e produzem comparações entre espécies confiáveis e repetitivas do NHP ao humano. Da mesma forma, medir a capacidade de resposta dos testes de condicionamento do medo aqui descritos à manipulação farmacológica com drogas ansiolíticas também informou nossa compreensão dos sistemas que medeiam as respostas de ansiedade. Sabe-se que as benzodiazepinas são eficazes no tratamento de reações de ansiedade e também modulam o desempenho dessas tarefas de uma maneira que

diminui a amplitude de sobressalto potencializada e a aquisição de resposta de sobressalto acústico. Há considerações que precisam ser feitas ao escolher esses tipos de testes. As respostas de humanos com transtornos de ansiedade nos testes de condicionamento e resposta ao sobressalto nem sempre são diretamente paralelas àsquelas do NHP e de outros modelos animais.

Isso pode refletir os diferentes contextos em que esses testes são realizados, as diferenças entre as espécies e os numerosos subtipos de transtornos de ansiedade. Além disso, esses modelos exigem um custo financeiro substancial para equipamentos, treinamento e especialização profissional em manuseio de animais e análise comportamental. Finalmente, esses testes exigem um grande investimento inicial de tempo em comparação com outros testes, porque os animais podem precisar ser treinados para serem removidos do ambiente de alojamento e realocados para e de um ambiente de teste.

Ainda assim, os testes de medo da condição descritos neste documento continuam a ajudar a refinar e informar nossa compreensão dos mecanismos bio-comportamentais que apóiam as

respostas comportamentais semelhantes à ansiedade.

Teste do viés Cognitivo

Um método novo e interessante de avaliar estados emocionais, incluindo ansiedade, em animais é o teste de viés cognitivo. Tal como acontece com o teste associativo, não se concentra em inferir o medo ou comportamentos relacionados à ansiedade. Em vez disso, avalia aspectos de processos cognitivos, como julgamento, atenção e memória. Estudos em humanos mostraram que o estado emocional de um indivíduo afeta esses processos. As pessoas em um estado emocional ansioso ou de outra forma negativo são mais propensas do que os controles não ansiosos a interpretar estímulos ambíguos como ameaçadores e tendem a gastar mais tempo atendendo a estímulos negativos do que estímulos neutros ou positivos. O aumento da vigilância em um ambiente potencialmente ameaçador pode ter valor adaptativo, pois permite que os indivíduos respondam adequadamente a ameaças potenciais. No entanto, quando levado a um nível extremo, esses padrões de comportamento podem ser mal-adaptativos.

Embora existam várias teorias em torno da etiologia da ansiedade, geralmente acredita-se que esteja associada à maior sensibilidade aos estímulos relacionados à ameaça. Medindo a tendência para estímulos negativos e potencialmente ameaçadores, esses testes avaliam a sensibilidade do indivíduo em relação à ameaça. Até hoje, a maioria desses testes não avaliou a ansiedade em si e poucos foram validados farmacologicamente. Ainda assim, medindo a sensibilidade do indivíduo em relação à ameaça, esses testes têm o potencial de avaliar a ansiedade nos NHPs.

Nos seres humanos, os testes de viés cognitivo avaliam julgamento, atenção e memória. Até hoje, a grande maioria dos testes usados para avaliar a emotividade em animais não humanos tem se concentrado no julgamento e, em menor escala, na atenção. Vamos, portanto, focalizar essa discussão nesses dois aspectos do viés cognitivo. O primeiro teste de viés cognitivo para animais usou um teste de viés de julgamento no qual os participantes foram efetivamente solicitados a julgar uma pista neutra. Embora existam muitas versões de teste de tendência de julgamento, em geral, os indivíduos são treinados para emparelhar pistas específicas (por exemplo, cor azul vs. cor

vermelha) com comportamentos específicos (por exemplo, tocar um quadrado vs. triângulo) para alcançar diversos resultados. Os resultados são tipicamente positivos e negativos (por exemplo, tratamento de alimentos versus choque leve) ou positivos e menos positivos (por exemplo, tratamento de alimentos versus nenhum alimento ou tratamento de alimentos de baixo valor). Os sujeitos são então apresentados com uma pista neutra, que está entre as duas pistas estabelecidas (por exemplo, cor púrpura).

Por exemplo, os indivíduos podem ser treinados para tocar um quadrado emparelhado com uma luz azul para obter uma grande recompensa e tocar um triângulo emparelhado com uma luz vermelha para obter uma pequena recompensa. Nesse cenário, os participantes não recebem recompensa por tocar o quadrado quando ele está emparelhado com a luz vermelha ou por tocar o triângulo quando combinado com a luz azul. Os sujeitos são então apresentados com o quadrado e o triângulo emparelhados com uma luz roxa (intermediária). Como animais respondem a essa sugestão ambígua é pensado para ser indicativo de seu estado emocional; animais em um estado emocional positivo devem ter maior probabilidade de interpretar a sugestão

neutra como levando ao resultado positivo (e, assim, responder de maneira otimista), enquanto aqueles em estado negativo devem ter maior probabilidade de interpretar a sugestão neutra como levando à negativa (ou menos positivo), e assim responder pessimisticamente. No exemplo acima, uma resposta otimista à luz roxa seria tocar o quadrado.

Houve um grande interesse no teste de viés de julgamento. Ele tem sido usado para avaliar a emotividade em uma variedade de espécies, incluindo ratos, macacos-prego e macacos rhesus. Muitos desses testes examinaram o viés quando os animais foram expostos a um evento positivo (por exemplo, fornecimento de enriquecimento) e um evento negativo (por exemplo, falta de enriquecimento ou após um procedimento estressante, como um exame de saúde). Como esperado, a maioria dos estudos descobriu que os animais responderam de forma mais otimista durante o evento positivo do que o evento negativo

Estudos recentes utilizaram testes de viés de julgamento para avaliar a emotividade em indivíduos com diferentes temperamentos. Alguns pesquisadores usaram este teste para avaliar o viés em cães com e sem ansiedade de

separação. Os sujeitos foram expostos a tigelas de comida colocadas em dois locais. A tigela no local positivo sempre tinha comida, enquanto a tigela no local negativo estava sempre vazia. Os cães aprenderam rapidamente essa associação e se aproximaram da bacia no local positivo mais rapidamente do que a do local negativo. No entanto, quando apresentados com uma tigela em um local neutro (entre as localizações positivas e negativas), os cães com ansiedade de separação tiveram uma latência significativamente maior para se aproximar da bacia em comparação com os cães sem ansiedade de separação, sugerindo que eles tinham uma visão mais pessimista a recompensa (ou seja, associada a posição neutra com a localização negativa, ao contrário da positiva).

Outros estudos examinaram a correlação entre o viés cognitivo e a presença de comportamento estereotipado. As estereotipias são padrões de comportamento repetitivos e habituais sem nenhum objetivo óbvio e são frequentemente consideradas como indicando bem-estar comprometido. Capuchinhos com altos níveis de cabeça girando, um padrão específico de estereotipia caracterizado por movimentos circulares da cabeça, eram mais propensos do

que animais com baixos níveis desse comportamento para responder pessimisticamente a pistas ambíguas.

Esses estudos sugerem promessas para o uso de testes de viés cognitivos para avaliar estados emocionais em animais. Indivíduos de todas as espécies com indicações comportamentais de estresse e / ou ansiedade demonstraram ter um comportamento pessimista em testes de julgamento.

Testes de viés cognitivos baseados na atenção também foram usados para medir o estado emocional em humanos e outros animais. Pessoas com ansiedade são mais propensas a atender a estímulos ou palavras negativas do que indivíduos controle não ansiosos. A tarefa dot-probe é freqüentemente usada para avaliar a atenção a estímulos ameaçadores em humanos. Neste teste, o assunto é brevemente apresentado com duas imagens com diferentes valências emocionais (por exemplo, rostos zangados e felizes). Depois que as imagens são removidas, um ponto aparece no lugar de uma das imagens e o assunto é solicitado a anotar sua localização. As pessoas ansiosas são mais rápidas para identificar a localização do ponto quando ele estava no local do estímulo ameaçador em

comparação com a localização do estímulo neutro ou positivo.

Apesar de seu uso em estudos humanos de ansiedade, há uma escassez de testes de viés de atenção em estudos com animais. No entanto, uma versão modificada da tarefa dot-probe foi usada em macacos rhesus. Alguns pesquisadores descobriram que, como os humanos, os macacos machos eram mais propensos a enfrentar rostos ameaçadores, ao contrário de rostos neutros e coespecíficos.

Usando um teste diferente para medir a atenção, alguns pesquisadores avaliaram o estado emocional de macacos rhesus após um evento de criação negativo (exame de saúde no dia anterior) ou um evento positivo (provisão de enriquecimento).

Os macacos foram expostos a dois monitores de computador exibindo uma face coespecífica ameaçadora ou neutra. Os sujeitos olhavam para os rostos agressivos mais rapidamente do que os rostos neutros, independentemente de terem sido submetidos a um exame de saúde ou estarem em condição enriquecida. Os animais se desprenderam dos rostos agressivos mais rapidamente e passaram menos tempo atendendo aos rostos agressivos depois de passarem nos

exames de saúde do que durante o enriquecimento, que os autores interpretam como evidência de evitação mediada por emoções de rostos ameaçadores. Embora esse resultado difira de sua hipótese, que afirmava que indivíduos em estado ansioso passariam mais tempo atendendo a ameaças, estudos mostraram que pacientes humanos com altos níveis de ansiedade social passam menos tempo atendendo a rostos emocionais, em comparação com rostos neutros. Esses achados sugerem que esses tipos de testes de viés de atenção podem ser ferramentas úteis para avaliar a ansiedade em NHPs.

Embora os testes de viés cognitivo sejam muito promissores, ainda restam alguns problemas não resolvidos. A motivação para uma recompensa alimentar pode afetar a forma como os animais se comportam na tarefa, independentemente do estado afetivo. A atividade geral dos animais também pode afetar a resposta, particularmente para estudos nos quais os animais são solicitados a pressionar ou não pressionar uma alavanca para recompensar (isto é, tarefas “vá, não vá”). Além disso, muitos desses testes exigem treinamento intensivo em animais. Esse treinamento não só pode levar uma quantidade significativa de tempo, como também pode haver

grandes diferenças em quanto tempo leva para treinar vários animais para tarefas específicas. Essa discrepância poderia ser devida, pelo menos em parte, ao temperamento do animal. Macacos rhesus altamente inibidos e com medo são mais difíceis de treinar para tarefas simples em comparação com animais mais exploratórios. Assim, os animais excluídos do teste porque não podem ser treinados podem ser os que são de interesse para esses estudos (ou seja, indivíduos ansiosos). Em outras palavras, estudos envolvendo treinamento poderiam influenciar o grupo de assuntos. Devido a esse viés, testes que podem ser realizados sem treinamento intensivo, como aqueles que se concentram na atenção, podem ser preferíveis àqueles que exigem tal treinamento, pelo menos em certos casos.

Além disso, em comparação com alguns outros testes de ansiedade, houve poucos estudos que validaram esses tipos de testes, seja farmacologicamente ou comportamentalmente. Em um dos poucos, algumas pesquisas descobriram que a administração de p-clorofenilalanina, um inibidor de serotonina, a ovelhas por 5 dias aumentou seu pessimismo em um teste de viés de julgamento e que respostas pessimistas se correlacionaram com um aumento

no cortisol. Mais pesquisas são necessárias para validar esses testes de viés cognitivo. Uma vantagem potencial desses tipos de testes sobre os outros é que eles se baseiam na correlação de cognição e processamento de informações, em oposição a respostas comportamentais. Em outros testes, respostas comportamentais precisam ser interpretadas, e essa interpretação pode nem sempre ser consistente entre os estudos. Por exemplo, o bocejo em macacos rhesus tem sido usado como medida de ansiedade por vários autores, mas também foi interpretado como agressão leve por outros autores. O teste de polarização cognitiva evita esses tipos de problemas de interpretação. Além disso, os testes de viés cognitivo realizados em animais são muito semelhantes aos usados em humanos, fornecendo assim valor translacional direto.

Ansiedade e Cuidados de Primatas Cativos

Os testes mencionados neste capítulo têm grande valor em estudos translacionais de transtornos de ansiedade humanos. No entanto, a capacidade de

avaliar de forma confiável a ansiedade em NHPs cativos também pode ser valiosa nas práticas de manejo. Por causa da natureza estóica dos NHPs, interpretar seu estado emocional pode ser difícil. Os mesmos testes usados para medir a ansiedade em NHPs cativos por razões de pesquisa podem ser usados para avaliar a ansiedade para fins de gerenciamento e cuidados. Há muitos benefícios práticos para avaliar características comportamentais, incluindo ansiedade, em animais cativos.

A ansiedade está associada ao desenvolvimento de problemas clínicos e comportamentais em humanos e outros animais. Crianças que são inibidas comportamentalmente, uma característica intimamente relacionada à ansiedade, correm maior risco de desenvolver doenças como a asma e outras doenças respiratórias. Da mesma forma, os bebês macacos rhesus inibidos comportamentalmente são mais propensos do que outros a exibir hiperresponsividade das vias aéreas, uma característica de certos tipos de asma, mais tarde na vida. Existem concomitantes comportamentais para a ansiedade também. Como mencionado aqui, crianças inibidas correm um risco maior do que outras no desenvolvimento de psicopatologias, incluindo transtornos de

ansiedade e depressão, particularmente em resposta a um grande evento de vida, como a morte de um dos pais. Bebês NHP inibidos ou ansiosos podem ter atenuado respostas comportamentais a eventos estressantes também. Os macacos rhesus infantis que responderam ao TIH com inibição comportamental quando testados aos 3 meses de idade tiveram maior probabilidade do que outros de demonstrar comportamentos de angústia (por exemplo, anorexia) após o desmame das mães aos 6 a 8 meses de idade. Além disso, há evidências que sugerem que os NHPs ansiosos podem ter maior probabilidade de desenvolver um comportamento estereotípico ou autolesivo. Assim, a resposta comportamental em testes como o HIT pode ajudar a identificar indivíduos que possam estar predispostos a desenvolver problemas clínicos ou comportamentais.

A ansiedade também pode ajudar a prever como os animais lidarão com vários estresses, incluindo aqueles associados a práticas de criação ou protocolos científicos. Por exemplo, macacos cynomolgus altamente sensíveis ao estresse ou ansiosos são mais propensos do que outros a desenvolver amenorreia em resposta à mudança para uma nova sala, um estresse relativamente

comum em instalações de pesquisa. Da mesma forma, verificou-se que os macacos rhesus com construto temperamental de baixa sociabilidade (semelhante à ansiedade social) exibiam uma regulação alterada do eixo HPA e função imunológica alterada quando estavam em um ambiente social instável (ou seja, aquele em que os membros do grupo mudavam regularmente) . Assim, mesmo práticas comuns de criação, como animais em movimento, podem impactar negativamente os indivíduos ansiosos mais do que outros. Esta informação pode ser usada para reduzir o impacto do evento estressante em indivíduos. Por exemplo, em muitas instalações, os primatas conhecidos como ansiosos ou sensíveis ao estresse recebem um enriquecimento adicional antes da ocorrência de eventos estressantes, como a troca da gaiola. Informações sobre ansiedade também podem ser usadas para informar a seleção de sujeitos para estudos de pesquisa.

Macacos altamente ansiosos ou inibidos podem não se dar bem em estudos que envolvem muita mudança ou estresse. Mesmo eventos geralmente não considerados estressantes podem provocar uma resposta desagradável em indivíduos ansiosos. Alguns pesquisadores

examinaram o comportamento de seis chimpanzés enquanto realizavam várias tarefas cognitivas. Metade dos chimpanzés respondeu a essas tarefas com um aumento de comportamentos autodirecionados, como arranhões. Esses chimpanzés ansiosos eram mais propensos do que os outros a ficarem agitados quando recebiam uma resposta errada. Finalmente, diferenças individuais em resposta a testes de ansiedade podem afetar práticas de gestão comportamental, como socialização e treinamento de reforço positivo. Tem havido uma ênfase crescente em primatas de laboratórios de habitação social. No entanto, a habitação social pode resultar em agressão e lesão se os parceiros não forem compatíveis. Há evidências de que os macacos rhesus são mais propensos a se afiliarem a coespecíficos com um temperamento semelhante, em vez de diferente, medido pelas avaliações do HIT ou do ambiente doméstico. Indivíduos ansiosos podem ser mais compatíveis com indivíduos igualmente ansiosos. O treinamento de reforço positivo (PRT) é outro componente do gerenciamento comportamental. PRT é um tipo de treinamento em que o sujeito é recompensado por realizar certos comportamentos.

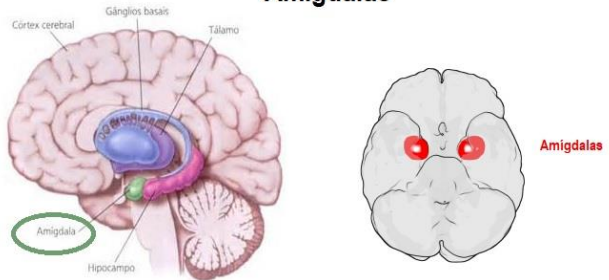
Como a PRT proporciona aos animais uma sensação de controle sobre o meio ambiente, geralmente é considerado reduzir o estresse. Nem todo sujeito pode se beneficiar igualmente da PRT, no entanto. Em um estudo, os macacos rhesus inibidos e exploratórios (avaliados pelo HIT) foram treinados para tocar um alvo colocado do lado de fora de sua gaiola, uma tarefa simples. Os animais inibidos eram menos prováveis do que outros para tocar de forma confiável no alvo. Além disso, os treinadores notaram que os macacos inibidos frequentemente ficavam no canto de trás da gaiola durante as sessões de treinamento. Assim, para esses animais ansiosos, o treinamento pode não ter proporcionado os mesmos benefícios de bem-estar psicológico oferecidos a outros indivíduos. Em vez disso, o treinamento pode realmente aumentar o estresse para esses animais. Conhecer as características comportamentais específicas das PNPs cativas pode ajudar a atender às suas necessidades comportamentais exclusivas. Esse tipo de atendimento personalizado, por sua vez, ajudará a promover o bem-estar dos animais.

Núcleo central da amígdala na mediação do medo e da ansiedade no primata

As amígdalas (português europeu) ou amídalas (português brasileiro) cerebelosas (grc. ἀμύγδαλον= amêndoa) são grupos de neurônios que, juntos, formam uma massa esferoide de substância cinzenta com cerca de três centímetros de diâmetro, chamada no pólo temporal do hemisfério cerebral de grande parte dos vertebrados, incluindo o ser humano.

Esta região do cérebro faz parte do sistema límbico e é um importante centro regulador do comportamento sexual, do comportamento agressivo, respostas emocionais e da reatividade a estímulos biologicamente relevantes. Este conjunto nuclear é também importante para os conteúdos emocionais das nossas memórias. A ablação bilateral da amígdala cerebelosa origina a Síndrome de Kluver-Bucy, caracterizada pela ausência de respostas agressivas, pela cortesia exagerada, oralidade e pela hipersexualidade.

Amígdalas



Fontes:
<https://cristina-teixeira.com/como-funciona-a-ef-amigdala-e-feinstein/>
https://pt.wikipedia.org/wiki/Am%C3%ADgdala_cerebelosa

Quando expressos com muita intensidade ou em contextos desadaptativos, o medo e a ansiedade podem tornar-se debilitantes. Os transtornos de ansiedade impõem um impacto impressionante na saúde pública e na economia global. Eles são a família mais comum de transtornos neuropsiquiátricos e contribuem para o desenvolvimento de depressão e abuso de substâncias comórbidas. Os tratamentos existentes são inconsistentemente eficazes ou associados a efeitos adversos significativos, ressaltando a necessidade de desenvolver uma compreensão mais profunda dos circuitos neurais que controlam a experiência e a expressão do medo e da ansiedade em humanos.

Estudos com roedores, macacos e humanos demonstram que a amígdala estendida - um conceito anatômico que abrange porções da

amígdala e do núcleo do leito da estria terminal - desempenha um papel crucial na montagem de estados de medo e ansiedade em resposta a um amplo espectro de aprendizado. e desaprender ameaças. Outro trabalho sugere que alterações na função deste circuito contribuem para o desenvolvimento, bem como para a manutenção de transtornos de ansiedade e de humor em humanos. Embora essa vasta literatura não deixe dúvidas de que a amígdala ampliada desempenha um papel importante na avaliação e resposta à ameaça, persiste a confusão sobre as respectivas contribuições de suas principais subdivisões.

Acredita-se amplamente que as respostas fásicas e sustentadas à ameaça reflitam circuitos dissociáveis centrados no núcleo central da amígdala (Ce) e no leito nuclear da estria terminal (BST), as duas principais subdivisões da amígdala central estendida. As primeiras versões desta hipótese permanecem altamente influentes e foram incorporadas ao Instituto Nacional de Pesquisa em Saúde Mental.

Estrutura ResearchDomainCriteria. No entanto, novas observações encorajam uma perspectiva diferente. Estudos anatômicos mostram que o Ce e o BST formam uma unidade fortemente interconectada, onde diferentes tipos de

informações relevantes para ameaças podem ser integradas e usadas para montar estados de medo e ansiedade. Estudos de imagem em humanos e macacos mostram que o Ce e o BST exibem perfis funcionais similares. Ambas as regiões são sensíveis a uma série de desafios aversivos, incluindo ameaças incertas ou temporalmente remotas; ambos covardem com sinais e sintomas concomitantes de medo e ansiedade; ambos mostram respostas fásicas à ameaça de curta duração; e ambos mostram atividade aumentada durante exposição prolongada a contextos difusamente ameaçadores. Estudos mecanísticos demonstram que ambas as regiões podem controlar a expressão de medo e ansiedade durante a exposição prolongada à ameaça difusa. Essas observações obrigam a uma reconsideração das contribuições centrais da amígdala para o medo e a ansiedade e seu papel na doença neuropsiquiátrica.

Capítulo 3

Neurobiologia da ansiedade em humanos

A ansiedade e o medo envenenam o corpo e o espírito.

George Bernard Shaw

Medo e ansiedade normalmente incluem respostas adaptativas à ameaça ou ao estresse. Esses conjuntos emocionais comportamentais podem surgir em resposta a estímulos visuais, auditivos, olfativos ou somatossensitivos exteroceptivos ou a estímulos interoceptivos através das vísceras e dos sistemas nervosos endócrino e autônomo.

A ansiedade também pode ser produzida por processos cognitivos mediando a antecipação, interpretação ou lembrança de estressores e ameaças percebidos. O processamento emocional em geral pode ser dividido em componentes avaliativos, expressivos e experienciais (1). A avaliação da saliência emocional de um estímulo envolve a avaliação de sua valência (por exemplo, apetitiva versus aversiva), sua relação com experiências

anteriores de condicionamento e reforço comportamental e o contexto em que ela surge. A expressão emocional transmite a gama de manifestações comportamentais, endócrinas e autonômicas da resposta emocional, enquanto a experiência emocional descreve o sentimento subjetivo que acompanha a resposta. Para otimizar sua capacidade de orientar o comportamento, todos esses aspectos do processamento emocional são modulados por sistemas neurobiológicos complexos que os impedem de se tornar persistentes, excessivos, inadequados a contingências de reforço ou de outra forma não adaptativos.

O processamento emocional em geral pode ser dividido em componentes avaliativos, expressivos e experienciais (1). A avaliação da saliência emocional de um estímulo envolve a avaliação de sua valência (por exemplo, apetitiva versus aversiva), sua relação com experiências anteriores de condicionamento e reforço comportamental e o contexto em que ela surge.

A expressão emocional transmite a gama de manifestações comportamentais, endócrinas e autonômicas da resposta emocional, enquanto a experiência emocional descreve o sentimento subjetivo que acompanha a resposta. Para

otimizar sua capacidade de orientar o comportamento, todos esses aspectos do processamento emocional são modulados por sistemas neurobiológicos complexos que os impedem de se tornar persistentes, excessivos, inadequados a contingências de reforço ou de outra forma não adaptativos.

Os processos emocionais relativos ao medo e à ansiedade que foram mais amplamente estudados (em grande parte por causa de sua capacidade de manipulação experimental) envolveram o condicionamento do medo pavloviano e o sobressalto potencializado pelo medo. Esses tipos de "aprendizagem do medo" têm mostrado formas dependentes de experiência de plasticidade neural em uma rede estendida que se concentra em torno do envolvimento crítico da amígdala. As estruturas que funcionam em conjunto com a amígdala durante o aprendizado do medo incluem outras estruturas corticais mesiotemporais, o tálamo e os córtices sensoriais, o córtex pré-frontal orbital e medial (mPFC), a ínsula anterior, o hipotálamo e múltiplos núcleos do tronco cerebral. Grande parte dessa rede parece participar do processo geral de associar um estímulo condicionado (CS) ou

comportamento operante a um estímulo incondicionado emocionalmente saliente (US).

Os sistemas anatômicos de apoio ao aprendizado do medo são organizados para permitir respostas rápidas a elementos perceptivos simples de estímulos potencialmente ameaçadores e respostas de latência mais longas a informações mais processadas sobre estímulos sensoriais complexos e contextos ambientais.

Os processos anteriores dependem de projeções monossinápticas do tálamo sensorial para a amígdala, enquanto as segundas envolvem projeções de sistemas de associação sensorial e estruturas corticais mesiotemporais para a amígdala.

Essas redes neurais também respondem à entrada visceral recebida tanto diretamente através do núcleo paragigantocelularis como do núcleo do trato solitário (NTS) do nervo vago e indiretamente pelo locus ceruleus (LC), a ínsula anterior e os córtices infálnicos e pré-límbicos.

Finalmente, a atividade neural dentro da amígdala é modulada pelo cortisol, norepinefrina (NE) e outros neurotransmissores e pelo input mnemônico relacionado a experiências prévias de condicionamento e reforço transmitidas por

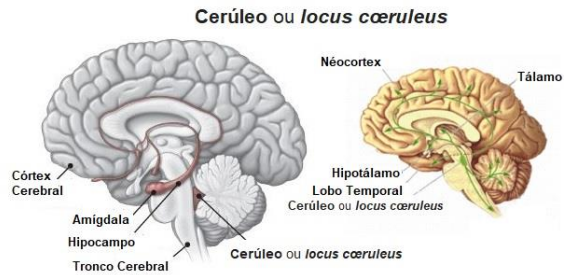
projeções de estruturas corticais mesiotemporais e pré-frontais.

A exposição a um evento estressante ativa os neurônios noradrenérgicos do locus ceruleus e a noradrenalina é liberada perto das células do sistema límbico, incluindo o hipocampo e a amígdala, que expressam os receptores α e β -adrenérgicos. Após um retardo, o hormônio liberador de corticotropina (CRH) é liberado dos neurônios na eminência mediana do hipotálamo e atua nos receptores de CRH na hipófise, levando à liberação de corticosteroides na periferia.

Cerúleo ou **locus caeruleus** é uma estrutura do cérebro humano, localizado na massa cinzenta central pontina caudal sendo formada por um aglomerado de neurônios capazes de sintetizar e produzir quantidades significativas de catecolaminas endógenas em especial a noradrenalina, atua também na Epinefrina, que causa efeito relacionado ao stress físico ou mental e aumenta o batimento cardíaco. O Cerúleo é a estrutura cerebral com a maior densidade de neurônios noradrenérgicos e seu papel é fundamental no desencadeamento de respostas ao estresse, às reações de fuga e ao aparecimento bem como na intensidade de muitos sintomas dos quadros de crises abstinência de substâncias causadoras de dependência. O Cerúleo é também fundamental na fisiologia do sono e no início e manutenção do sono REM.

Acreditava-se que os receptores de CRH fossem importantes apenas na regulação das respostas endócrinas. Agora, vários estudos demonstraram que os receptores CRH estão amplamente distribuídos no cérebro, incluindo o complexo amígdala extenso, sugerindo que o CRH interage

com vários outros neurotransmissores para mediar a resposta ao estresse centralmente.



Fontes:
<https://pt.wikipedia.org/wiki/Cer%C3%BAleo>
<https://www.pinterest.co.kr/pin/406168460134601852/>

O complexo de amígdala extenso contém regiões-chave, incluindo o CeA e o BNST. Estudos anteriores sugeriram que o CeA e o BNST têm papéis distintos, mediando o medo fásico e sustentado (ansiolítico), respectivamente.

No entanto, outros estudos sugeriram que essas regiões cerebrais orquestram estados de medo e ansiedade juntos. Por exemplo, um estudo recente de fMRI descobriu que a atividade na amígdala e no BNST está alterada em pessoas com transtorno de ansiedade generalizada. Respostas coordenadas no CeA e no BNST não seriam surpreendentes, dado que o CeA envia fortes projeções inibitórias para o BNST.

Além de seu papel no condicionamento a estímulos sensoriais explícitos, a amígdala está envolvida no desenvolvimento de respostas emocionais ao contexto ambiental. As projeções da formação hipocampal para a amígdala através do fórnice foram especificamente implicadas no condicionamento contextual espacial. Assim, a lesão dessas projeções impede especificamente o condicionamento do medo à câmara ou a posição dentro de um labirinto em que a estimulação aversiva ocorreu anteriormente.

Outras estruturas que participam da modulação do medo contextual incluem o córtex perirrinal rostral e a ísula ventro-lateral do CPF / anterior (agranular). As lesões das últimas regiões reduzem a reatividade ao medo aos estímulos contextuais, mas não afetam a aquisição de CS ou a extinção da resposta.

Lobo da **ínsula** é um lobo profundo, situado no fundo do sulco lateral, no encéfalo. A **ínsula** tem forma triangular com vértice ínfero-anterior, está separada dos lobos vizinhos por sulcos pré-insulares. Possui cinco giros (curtos e longos).

A inconsistência nos resultados de investigações biológicas de transtornos de ansiedade destaca a importância de abordar a heterogeneidade neurobiológica inerente a diagnósticos psiquiátricos baseados em critérios. A

compreensão dessa heterogeneidade será facilitada pelo desenvolvimento e aplicação contínuos de abordagens genéticas, de neuroimagem e neuroquímicas que podem refinar os fenótipos do transtorno de ansiedade e podem elucidar os genótipos associados a esses transtornos.

A aplicação dessas abordagens experimentais também facilitará pesquisas destinadas a elucidar os mecanismos das terapias antiansiedade. O conhecimento aqui revisado a respeito da neurobiologia do medo e da ansiedade já sugere temas em torno dos quais o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas pode ser organizado. Em geral, os tratamentos ansiolíticos parecem inibir a atividade neuronal nas estruturas, mediando a expressão do medo e a sensibilização comportamental e facilitam os mecanismos endógenos de modulação da transmissão neural de informações sobre estímulos aversivos e respostas a tais estímulos. Novos tratamentos sendo desenvolvidos para explorar o primeiro tipo de mecanismos incluem agentes farmacológicos que visam seletivamente vias subcorticais e do tronco encefálico, apoiando componentes específicos da expressão emocional. (por exemplo, antagonistas do

receptor de CRH). Em contraste, os tratamentos não-farmacológicos para a ansiedade podem aumentar os sistemas cerebrais para modular respostas de ansiedade, facilitando a extinção de respostas condicionadas pelo medo ou direcionando a reinterpretação de pensamentos relacionados à ansiedade e sensações somáticas (para que produzam menos angústia subjetiva).

Informado pelo conhecimento cada vez mais detalhado sobre a fisiopatologia de transtornos de ansiedade específicos e as vias neurais envolvidas no processamento da ansiedade e do medo, o desenvolvimento de estratégias terapêuticas que combinam ambos os tipos de abordagens pode, em última análise, fornecer os meios ideais para reduzir a morbidade dos transtornos de ansiedade.

Capítulo 4

Ansiedade e meditação

...e o nada começou a vibrar.

O nada é o princípio de tudo.

Físicos Indianos

Por muitos séculos, a meditação tem sido praticada por ramos místicos das principais religiões para promover o desenvolvimento espiritual, para obter insight sobre a realidade e para alcançar estados transcendentais de consciência. De uma perspectiva científica, os efeitos desses exercícios tradicionais são baseados na plasticidade do cérebro. Esforços sustentados para concentrar a atenção e cultivar o equilíbrio emocional deixam traços no substrato e circuitos neurais subjacentes. Com o tempo, essas mudanças na estrutura do cérebro, por sua vez, suportam as mudanças pretendidas nas faculdades mentais e na personalidade.

Práticas de meditação podem ser concebidas como tipos específicos de treinamento mental com efeitos mensuráveis sobre a função e estrutura do cérebro humano. A contribuição narrativamente analisa estudos morfométricos recentes que compararam meditadores

experientes com controles pareados. Enquanto os tipos e medidas de meditação diferiram entre os estudos, os resultados foram notavelmente consistentes. Diferenças no volume e densidade da substância cinzenta (GM) foram encontradas em regiões cerebrais circunscritas que estão envolvidas na interocepção e na regulação da excitação e emoções, nomeadamente ínsula, hipocampo, córtex pré-frontal e tronco cerebral. O declínio relacionado à idade normal no volume GM e no desempenho atencional estava presente nos controles, mas não nos meditadores.

A diminuição do ritmo respiratório entre uma condição inicial e os primeiros seis minutos de meditação mostrou uma forte correlação com a quantidade de prática e foi tomada como um indicador fisiológico da experiência de meditação. Dentro do grupo de meditação, esta medida foi correlacionada com a espessura cortical em uma região no córtex visual occipito-temporal inferior e, ao controlar a idade, também com espessura cortical na ínsula anterior direita. Este último achado foi tomado como evidência adicional de que o treinamento em consciência interoceptiva durante a meditação poderia ser responsável pelo aumento da espessura cortical na ínsula anterior direita, uma vez que esta estrutura está envolvida

na meta-representação do esquema corporal, homeostase e sensações viscerais associadas. As descobertas revisadas sugerem que os esforços sustentados dos praticantes de meditação para modular a atenção, a excitação e as respostas emocionais poderiam alterar os circuitos neurais subjacentes no tálamo, no hipocampo, no córtex orbitofrontal e no tronco cerebral. Além disso, o envolvimento regular na introspecção provavelmente melhorará a capacidade de discernir sensações viscerais sutis e aumentar a consciência dos estados corporais e emocionais momentâneos. No nível neural, demonstrou-se que uma meta-representação de sensações corporais é, na verdade, gerada na ínsula anterior direita, que é aumentada nos meditantes.

Epílogo

Talvez não haja melhor maneira de ilustrar as trocas o pensamento psiquiátrico do século vinte e um do que o delineado pela história do conceito de ansiedade. A história do conceito pode ser visto como uma reflexão sobre o conceito pessoal da psiquiatria. Ao mesmo tempo, essas alterações mostram o fenômeno da ansiedade em diferentes ângulos.

A ansiedade é uma condição séria que requer muito estudo. Existem muitos modelos animais de ansiedade, principalmente primatas, e vários tipos diferentes de testes, incluindo teste de gaiola em casa, resposta condicionada pelo medo, testes provocativos e teste de viés cognitivo. Nós mencionamos alguns dos testes mais usados neste livro, mas há muitos outros, cada um com vantagens e desvantagens. Estudar animais em seu ambiente natural permite avaliar a ansiedade em um estado não provocado, mas pode exigir muitos recursos para realizar e não é altamente controlado. Testes provados, nos quais o sujeito é confrontado com um estímulo potencialmente ameaçador, são altamente controláveis e podem ser eficazes.

Essa descoberta é surpreendente; pessoas com muita ansiedade social podem mostrar ansiedade em outras partes suas vidas (por exemplo, indivíduos tímidos podem se envolver em comportamentos de risco, como paraquedismo). Assim, para obter uma compreensão mais completa da ansiedade e de outros comportamentos relacionados, uma multiplicidade de testes pode ser apropriada.

Os estudos recentes exemplificam abordagens capazes de revelar os mecanismos que facilitam os benefícios atribuídos à prática da meditação. Além de esclarecer os mecanismos subjacentes ao cultivo de qualidades benéficas em meditadores, os resultados da pesquisa contemplativa têm o potencial de informar maiores investigações sobre os mecanismos básicos do sistema nervoso humano, tais como a autorregulação emocional e emocional.

Nossa compreensão dos transtornos de ansiedade, como fobias, transtorno do pânico e outros, tem se beneficiado da pesquisa sobre a neurobiologia do medo e do condicionamento ao medo.

A lacuna entre a explicação científica e a realidade clínica, ao invés de ser uma barreira para o nosso entendimento, oferece um espaço

para insight criativo e sondagem heurística. Essa lacuna, em vez de causar curto-circuito, deve ser mantida aberta.

Bibliografia consultada

C

CHARNEY, D. S.; DREVETS, W. C. Neurobiological basis of anxiety disorders. Disponível em: <
https://www.researchgate.net/publication/284222552_The_neurobiological_basis_of_anxiety_disorders > Acesso em 6 mai. 2019.

CROCQ, M-A. A history of anxiety: from Hippocrates to DSM. **Dialogues Clin Neurosci.**, v. 17, p. 319-325, 2015.

G

GARAKANI, A.; MATHEW, S. J.; CHARNEY, D. S. Neurobiology of anxiety disorders and implications for treatment. **The Mount Sinai Journal of Medicine**, v. 73, n. 7, p. 941-949, 2006.

H

HAMATI, R. Insights into the neurobiology of anxiety and a potential target for pharmacotherapy. **The Journal of Neuroscience**, v. 38, n. 42, p.8919–8921, 2018.

K

KALIN, N. H.; SHELTON, S. E.; DAVIDSON, R. J. The role of the central nucleus of the amygdala in mediating fear and anxiety in the primate. **The Journal of Neuroscience**, v. 24, n. 24, p. 5506 – 5515, 2004.

M

MATHEW, S. J.; COPLAN, J. D.; GORMAN, J. M. Neurobiological mechanisms of social anxiety disorder. **Am J Psychiatry**, v. 158, p. 1558–1567, 2001.

S

SHACKMAN, A. J.; FOX, A. S. Contributions of the central extended amygdala to fear and anxiety. **J. Neurosci.**, v. 36, n. 31, p. 8050–8063, 2006.

O

OTT, U.; HÖLZEL, B. K.; VAITL, D. Brain structure and meditation how spiritual practice shapes the brain. Disponível em: <
https://www.researchgate.net/publication/225902712_Brain_Structure_and_Meditation_How_Spiritual_Practice_Shapes_the_Brain > Acesso em: 06 mai. 2019.

