

FIG. 14.37A e B Efeitos terapêuticos potenciais dos ligantes $\alpha 2 \delta$. (A) Ansiedade e medo patológicos podem ser causados pela ativação excessiva de circuitos na amígdala. (B) Drogas que se ligam à subunidade $\alpha 2 \delta$ dos canais de cálcio sensíveis a voltagem N e P/Q podem bloquear a ativação excessiva de neurônios na amígdala e reduzir os sintomas da ansiedade.

sentam atividade excessiva na amígdala, conforme proposto hipoteticamente para os transtornos ansiosos, quando o paciente está vivenciando ansiedade e medo. Pesquisas em curso vão esclarecer a eficácia relativa e a utilidade clínica dessas drogas. Entretanto, por terem mecanismos de ação claramente diferentes em comparação com inibidores da recaptação de serotonina ou benzodiazepínicos, os ligantes $\alpha 2 \delta$ podem ser úteis em pacientes que não respondam bem aos ISRS/IRSN ou aos benzodiazepínicos. Do mesmo modo, pode ser muito útil combinarem-se ligantes $\alpha 2 \delta$ com ISRS/IRSN ou com benzodiazepínicos em pacientes que respondam parcialmente e não estejam em remissão. Uma noção simplificada de como os ligantes $\alpha 2 \delta$ podem melhorar os sintomas de ansiedade e de medo, por terem como alvo a liberação excessiva de glutamato na amígdala, é apresentada na Fig. 14.37.

Hiperatividade noradrenérgica na ansiedade

A noradrenalina é outro neurotransmissor com importante estimulação reguladora da amígdala (Fig. 14.38), assim como de muitas das áreas de projeção da amígdala (Fig. 14.9). A estimulação noradrenérgica excessiva a partir do *locus coeruleus* pode ocasionar não apenas numerosas manifestações periféricas de estimulação autonômica excessiva, conforme discutido anteriormente e ilustrado nas Figs. 14.12 a 14.14, mas também desencadear numerosos sintomas centrais de ansiedade e medo, como pesadelos, estados de hiperativação, *flashbacks* e ataques de pânico (Fig. 14.38). Hipoteticamente, esses sintomas podem ser mediados, em parte, pela estimulação noradrenérgica excessiva dos receptores $\alpha 1$ e $\beta 1$ adrenérgicos na amígdala (Fig. 14.38), porque, em alguns pacientes, os sintomas podem ser reduzidos pelo tratamento com bloqueadores adrenérgicos $\beta 1$ (Fig. 14.39A)

Hiperatividade Noradrenérgica na Ansiedade

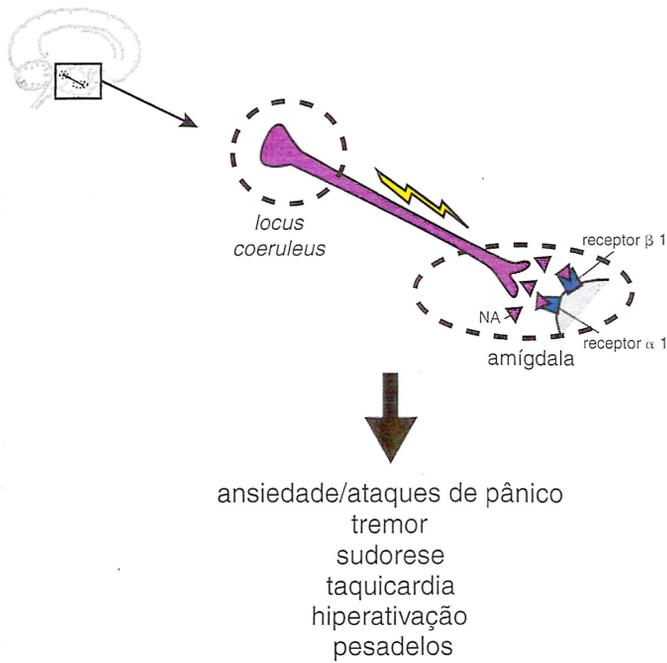


FIG. 14.38 Hiperatividade noradrenérgica na ansiedade. A noradrenalina fornece estimulação não apenas à amígdala, mas também a muitas regiões para as quais a amígdala faz projeção; tem, pois, um papel importante na resposta ao medo. A hiperatividade noradrenérgica pode ocasionar ansiedade, ataques de pânico, tremores, sudorese, taquicardia, hiperativação e pesadelos. Os receptores adrenérgicos α 1 e β 1 podem estar especificamente envolvidos nessas reações.

ou α 1, como o prazosin (Fig. 14.39B). Embora antidepressivos com proeminentes ações noradrenérgicas, como aqueles com propriedades bloqueadoras noradrenérgicas (isto é, inibidores do transportador de noradrenalina, ou NET), não sejam geralmente preferidos para o tratamento dos transtornos de ansiedade em comparação com aqueles com propriedades bloqueadoras da recaptação de serotonina (isto é, inibidores do transportador de serotonina, ou SERT), alguns pacientes respondem efetivamente aos inibidores do NET, presumivelmente devido, em parte, a sua capacidade de dessensibilizar os receptores β e α 1 noradrenérgicos pós-sinápticos ao longo do tempo.

Condicionamento do medo versus extinção do medo

Condicionamento do medo é um conceito tão antigo quanto os cães de Pavlov. Se um estímulo aversivo como choque na pata é associado a um estímulo neutro como uma campainha, o animal aprende a associar os dois e vai apresentar medo ao ouvir a campainha. Em seres humanos, o medo é aprendido durante experiências estressantes associadas a trauma emocional e é influenciado pela predispo-

Bloqueio da Hiperatividade Noradrenérgica na Ansiedade

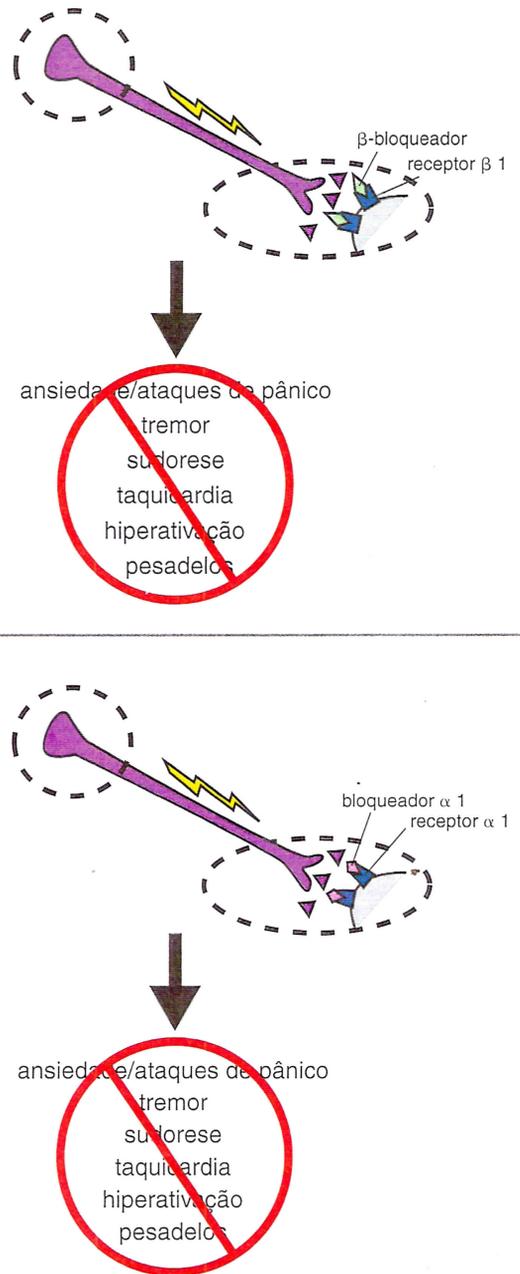


FIG. 14.39A e B Bloqueio da hiperatividade noradrenérgica na ansiedade. A hiperatividade noradrenérgica pode ser bloqueada pela administração de bloqueadores β -adrenérgicos (A) ou de bloqueadores α 1 adrenérgicos (B), o que pode ocasionar alívio da ansiedade e de outros sintomas relacionados ao estresse.

sição genética (estresse-diátese). Com frequência, situações amedrontadoras são controladas com êxito e, então, esquecidas. Como o medo numa situação efetivamente perigosa é crucial para a sobrevivência, o mecanismo do medo aprendido, denominado condicionamento do medo, foi extremamente bem conservado nas espécies, incluindo o homem.