

Modelos Clínicos de Ansiedade

Prof. Francisco Silveira Guimarães

Dept. Farmacologia – FMRP - USP

Modelos Clínicos de Ansiedade: porquê?

- Predições sobre efeitos terapêuticos
- Investigação sobre a neurobiologia da ansiedade

Modelos Clínicos de Ansiedade: o que medir?

Quiz

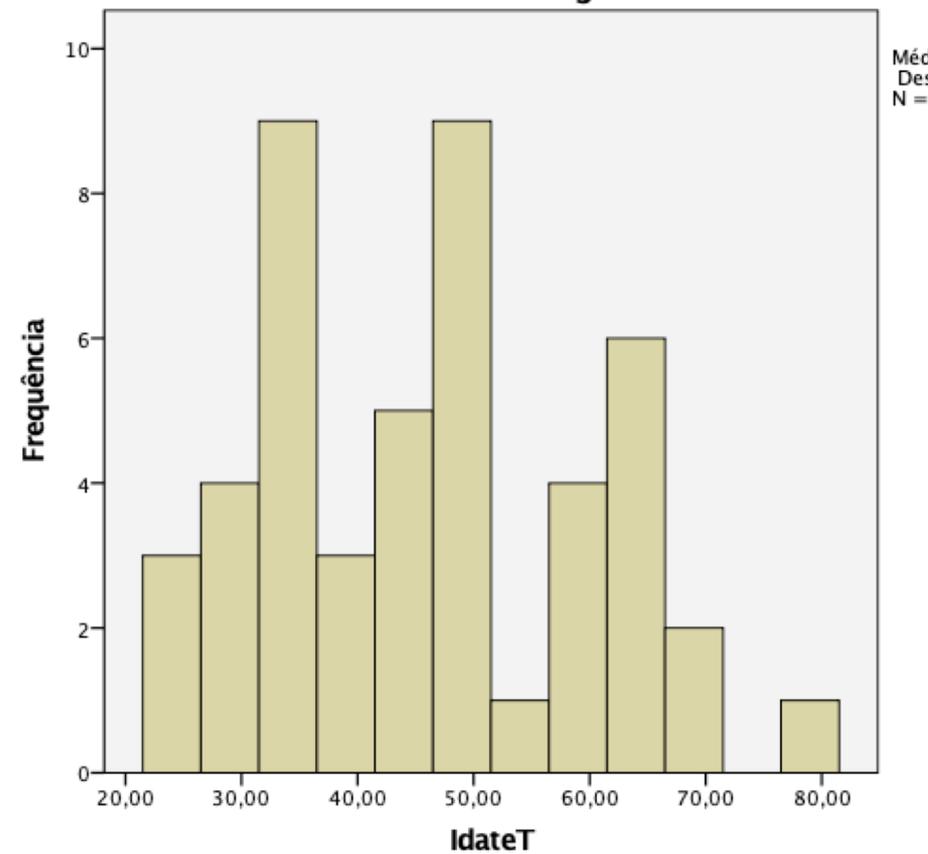
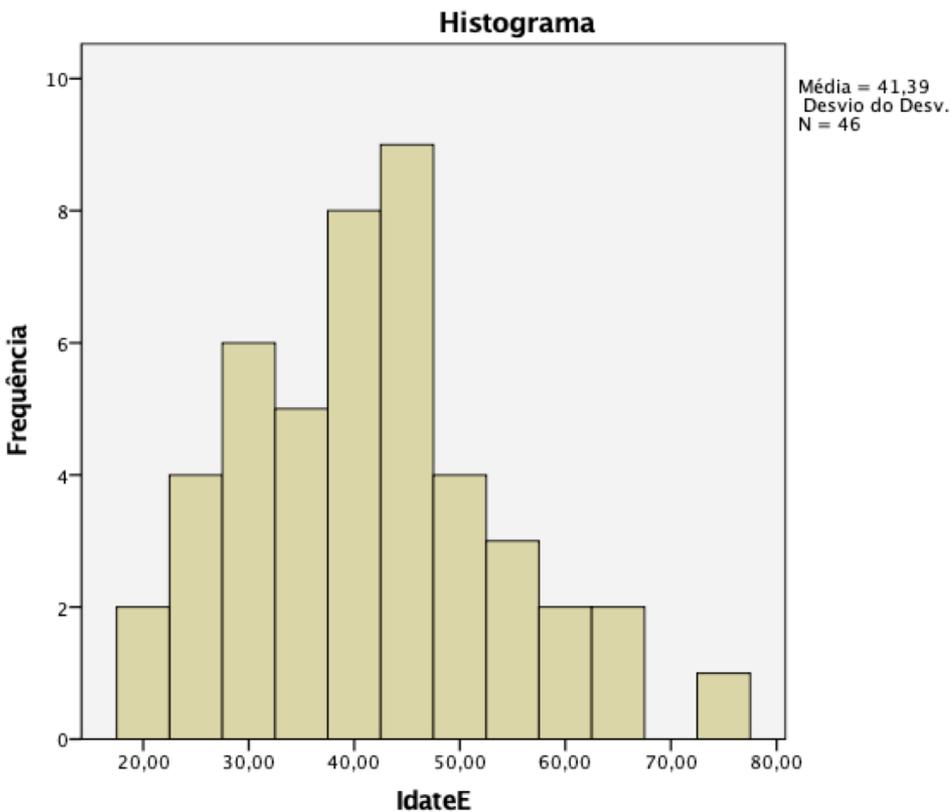
Ansiedade: manifestações

Subjetivas

Comportamentais

Alterações fisiológicas (incluindo
alterações de atividade encefálica)

Medidas
subjetivas:
discussão da
prática



Média: 41,4
Desvio padrão: 12,1
N=47
Teste normalidade: OK

Média: 46,1
Desvio padrão: 14,0
N=47
Teste normalidade: P = 0.052

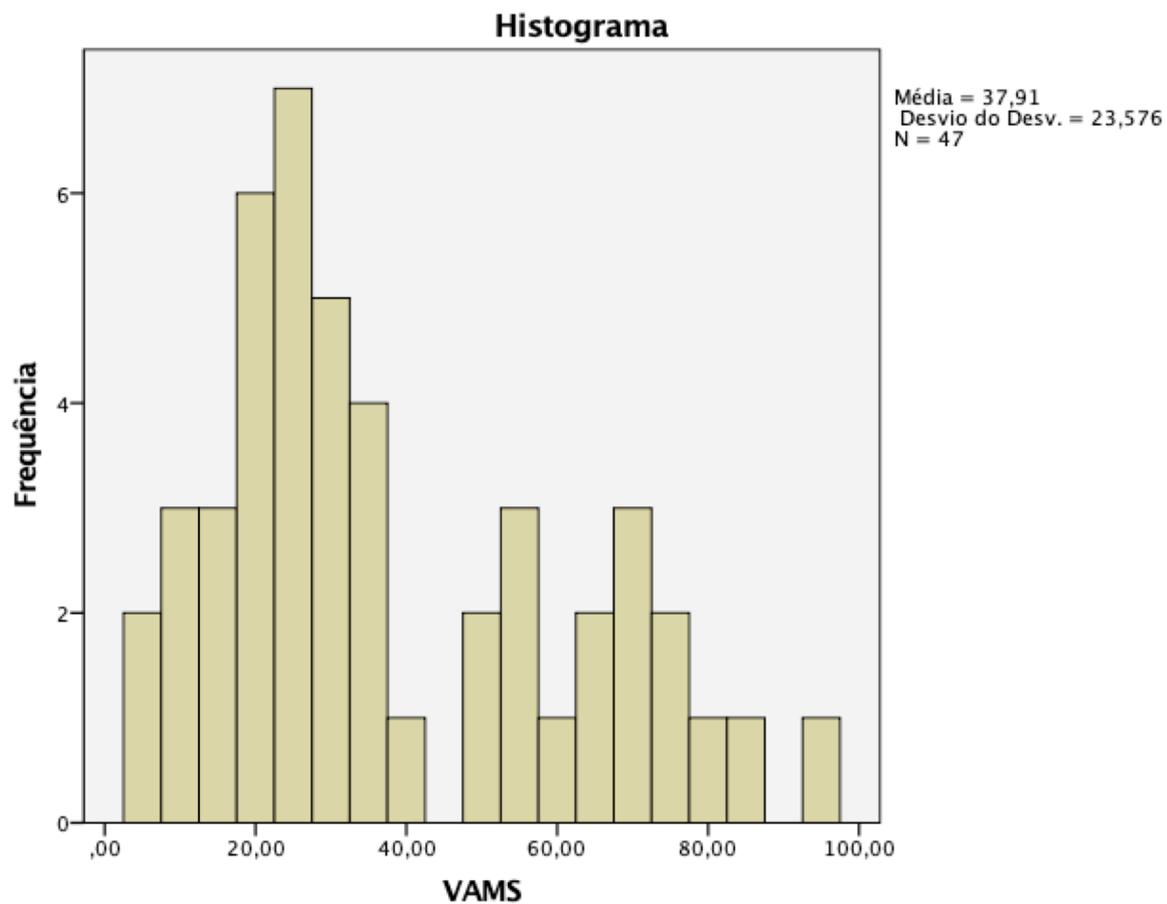
Medidas subjetivas de ansiedade: as escalas analógicas de avaliação

Figura 1. ESCALA ANALÓGICA DE HUMOR

ESTADO PSÍQUICO ATUAL

INSTRUÇÕES - Avalie como você se sente agora em relação aos itens abaixo. Considere cada linha como representando a gama completa de cada dimensão, isto é, as extremidades indicam os máximos de cada condição. Marque claramente cada linha com um traço vertical.

ALERTA	_____	SONOLENTO
CALMO	_____	AGITADO
FORTE	_____	FRACO
CONFUSO	_____	COM IDÉIAS CLARAS
ÁGIL	_____	DESAJEITADO
APÁTICO	_____	DINÂMICO
SATISFEITO	_____	INSATISFEITO
PREOCUPADO	_____	TRANQUILO
RACIOCÍNIO DIFÍCIL	_____	PERSPICAZ
TENSO	_____	RELAXADO
ATENTO	_____	DISTRAÍDO
INCOMPETENTE	_____	COMPETENTE
ALEGRE	_____	TRISTE
HOSTIL	_____	AMISTOSO
INTERESSADO	_____	DESINTERESSADO
RETRAÍDO	_____	SOCIÁVEL



Média: 37,9
Desvio padrão: 26,3
N=47
Teste normalidade: $P < 0.001$

Escalas de avaliação: necessidade de estudos de validação

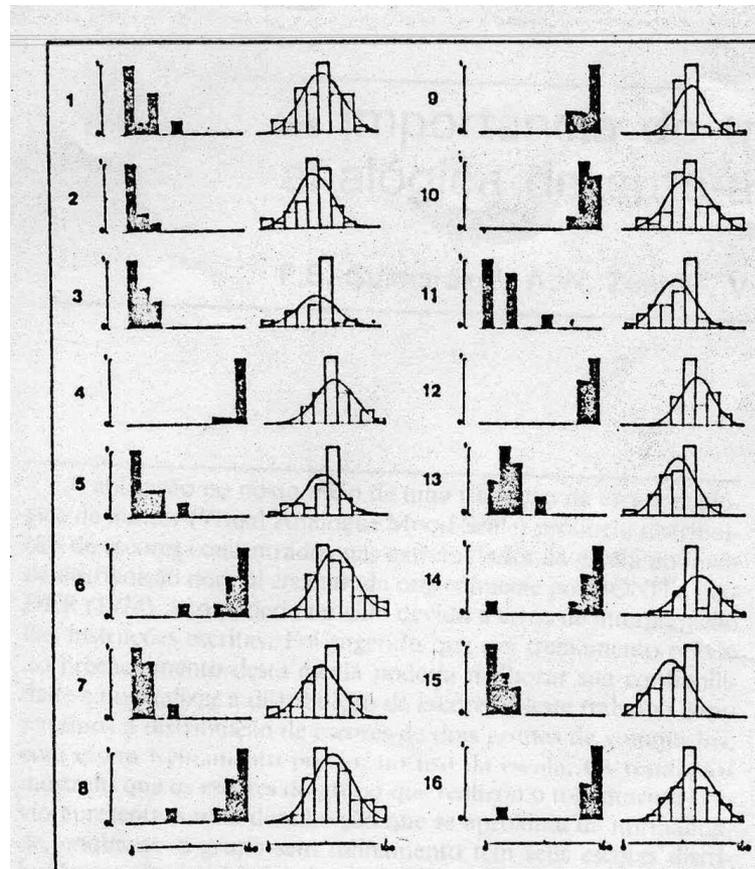


Figura 2. Histogramas de frequência de distribuição de respostas para cada item da escala analógica de humor nos grupos sem (figuras sombreadas) e com (figuras vazias) treinamento prévio. Para fins de comparação visual, foram adicionadas curvas normais nos histogramas do grupo que realizou o treinamento prévio (ver texto para explicação).

Guimarães et al. 1987

Escalas de avaliação: estudos de validação

Agrupamento dos itens de acordo com uma análise fatorial

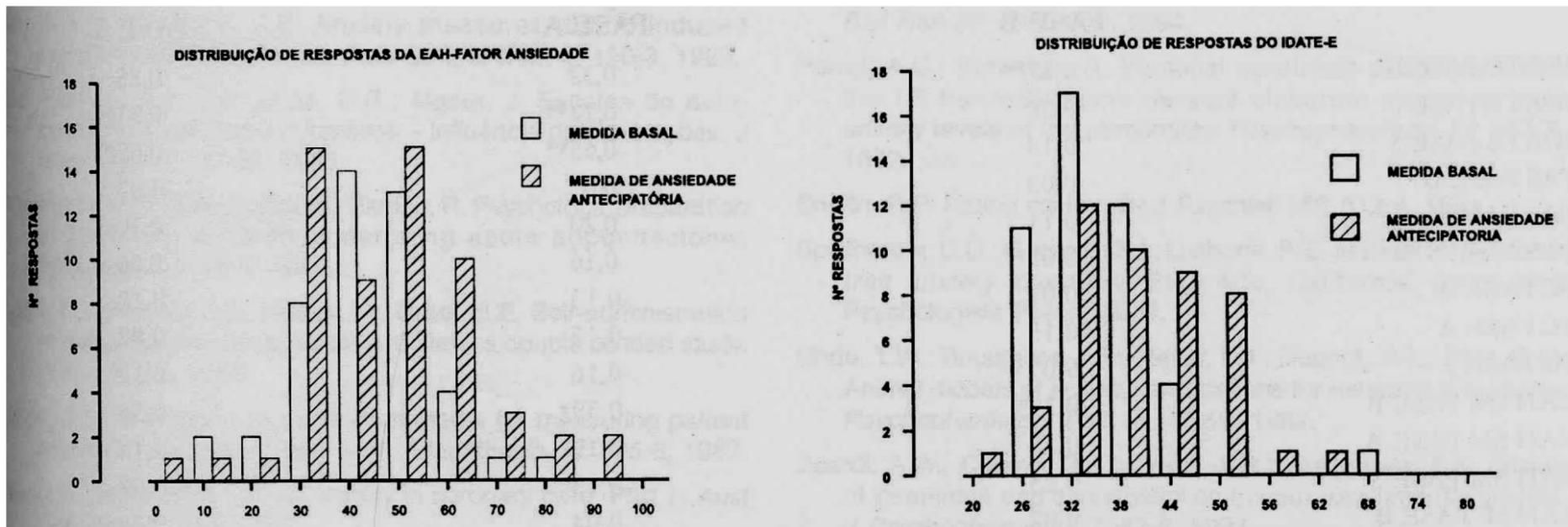
Tabela 1

Distribuição dos itens da Escala Analógica de Humor de acordo com seus maiores pesos relativos, extraídos de análise fatorial dos resultados de 90 voluntários em situação basal (pré-droga). Com a finalidade de indicarem o mesmo sentido, os itens 4, 6, 8, 9, 10, 12, 14 e 16 estão invertidos.

Fatores	Itens	Pesos
1. Ansiedade	2. Calmo Agitado	.79684
	10. Relaxado Tenso	.79314
	8. Tranquilo Preocupado	.74407
2. Sedação física	9. Perspicaz Raciocínio difícil	.79269
	12. Capaz Incapaz	.78759
	6. Dinâmico Apático	.75456
	4. Com idéias claras Confuso	.69263
	16. Sociável Retraído	.64888
	5. Ágil Desajeitado	.64236
	3. Forte Fraco	.58922
3. Sedação mental	1. Alerta Sonolento	.77782
	11. Atento Distraído	.59093
4. Outros sentimentos e atitudes	15. Interessado Desinteressado	.72303
	14. Amistoso Hostil	.70477
	13. Alegre Triste	.69215
	7. Satisfeito Insatisfeito	.56842

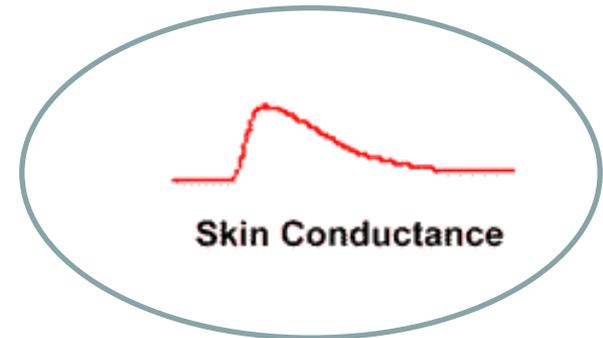
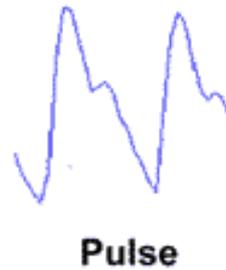
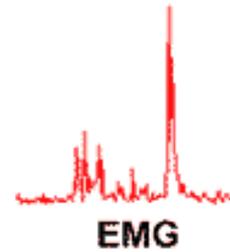
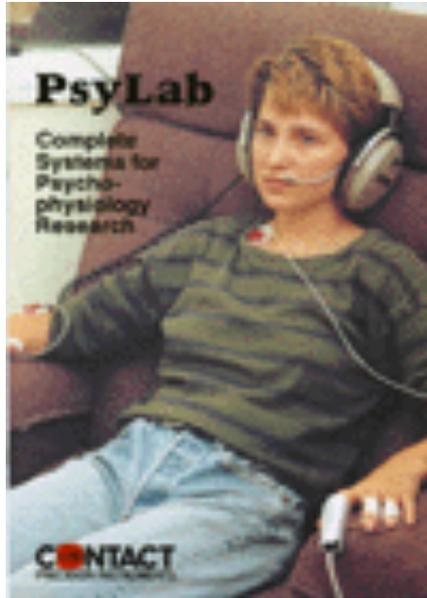
Escalas de avaliação: estudos de validação

Comparação do IDATE-E com o VAMS-ansiedade



Guimarães. 1997

Medidas Psicofisiológicas



Baixa correlação entre medidas subjetivas e fisiológicas de ansiedade

Escala analógica de humor

IDATE 0,72**

*Pressão
Arterial* 0,20

*Frequência
cardíaca* -0,15

Como induzir ansiedade em humanos:

Métodos “químicos”

1. cafeína: antagonista de receptores de adenosina
2. Drogas que atuam no complexo GABA/BZD:
 - a. antagonista GABAérgico: pentilenotetrazole
 - b. agonistas inversos BZD: FG-7142
 - c. antagonistas BZD: flumazenil (?)
3. lactato de sódio: mecanismo ?
4. CO₂: mecanismo ?

Como induzir ansiedade em humanos:

Métodos “químicos”

5. Drogas adrenérgicas: ioimbina: antagonista α -2 (?)
6. Drogas serotoninérgicas:
 - a. mcpp: agonista 5HT_{2c}
 - b. fenfluramina: liberador de 5HT
7. Neuropeptídeos: CCK4: agonista receptores CCK-B

Como induzir ansiedade em humanos:

Métodos “psicológicos”

1. Teste palavra-cor de Stroop
2. Susto potencializado por medo
3. Condicionamento aversivo a sons (CAS)
4. Simulação de falar em público (SFP)
5. “Simulações” de ameaças por computador ou realidade virtual

O teste cor-palavra de Stroop

Cartão 1

VERDE AMARELO AZUL MARROM VERMELHO
AMARELO AZUL VERDE VERMELHO MARROM
VERDE AMARELO VERMELHO MARROM AZUL
AZUL MARROM AMARELO VERMELHO VERDE
VERMELHO AZUL MARROM VERDE AMARELO
AMARELO VERMELHO AZUL MARROM VERDE
MARROM VERDE VERMELHO AZUL AMARELO
VERDE MARROM AZUL VERMELHO AMARELO
AZUL VERDE MARROM VERMELHO AMARELO
VERMELHO VERDE MARROM AMARELO AZUL
VERDE MARROM VERMELHO AMARELO AZUL
AZUL MARROM AMARELO VERDE VERMELHO
AMARELO VERDE VERMELHO AZUL MARROM
MARROM AMARELO VERDE AZUL VERMELHO
VERMELHO VERDE AMARELO MARROM AZUL
AZUL AMARELO VERDE VERMELHO MARROM
VERMELHO AZUL MARROM AMARELO VERDE
VERDE AMARELO VERMELHO AZUL MARROM
MARROM VERDE AZUL VERMELHO AMARELO

Cartão 2

VERMELHO AZUL MARROM AMARELO VERDE
VERDE VERMELHO AZUL MARROM AMARELO
MARROM AMARELO VERDE VERMELHO AZUL
AZUL VERDE MARROM AMARELO VERMELHO
AMARELO VERDE VERMELHO AZUL MARROM
VERDE AZUL MARROM AMARELO VERMELHO
VERMELHO VERDE AZUL MARROM AMARELO
AMARELO VERDE AZUL VERMELHO MARROM
AZUL MARROM AMARELO VERDE VERMELHO
MARROM VERDE AZUL VERMELHO AMARELO
VERDE MARROM VERMELHO AMARELO AZUL
VERMELHO AZUL MARROM VERDE AMARELO
AMARELO MARROM VERDE AZUL VERMELHO
AZUL VERMELHO MARROM AMARELO VERDE
MARROM AMARELO VERMELHO VERDE AZUL
VERDE AMARELO VERMELHO AZUL MARROM
MARROM VERMELHO AZUL AMARELO VERDE
AZUL AMARELO VERDE MARROM VERMELHO
AMARELO AZUL MARROM VERMELHO VERDE
VERMELHO MARROM VERDE AZUL AMARELO

Efeito de drogas no teste cor-palavra de Stroop

Table 4. Effects of drugs on state anxiety in the Stroop Color-Word test.

Drug	Dose (mg, <i>po</i>)	Effect	Reference
Diazepam	5	-	Nakano et al. (45)
	5	-	Leite et al. (46)
Lorazepam	0.94 ^a	0	Tulen et al. (47)
Nabilone	2	-	Nakano et al. (45)

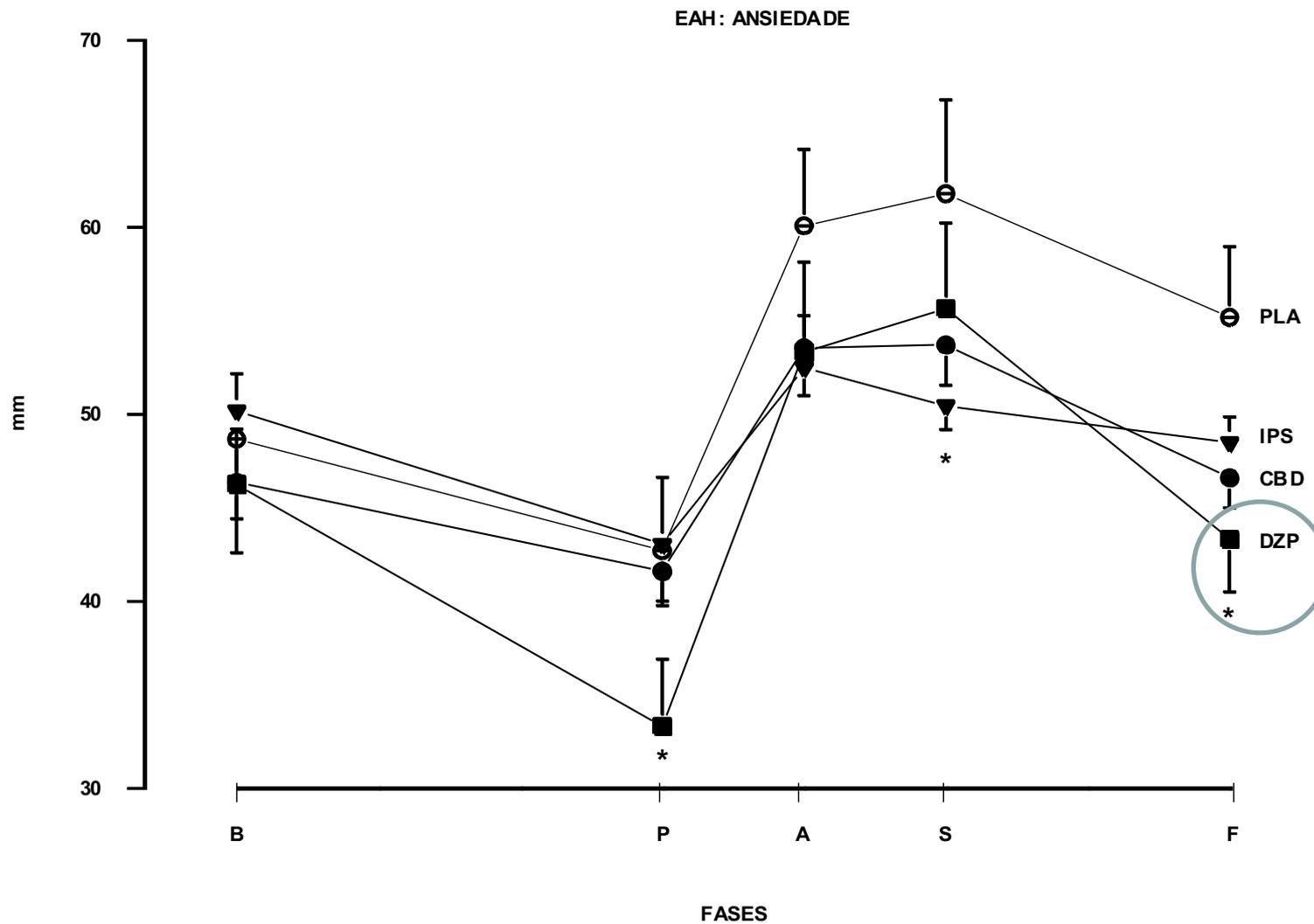
-, decrease (anxiolytic); 0, no change.

^acumulative dose after repeated drug administration and testing.

A simulação de falar em público



*McNair et al. Simulated public speaking as a model of clinical anxiety.
Psychopharmacology 77:7, 1983*



Efeito do diazepam

Zuardi et al., J. Psychopharmacology 7:82, 1993

Efeito do fármacos na SFP

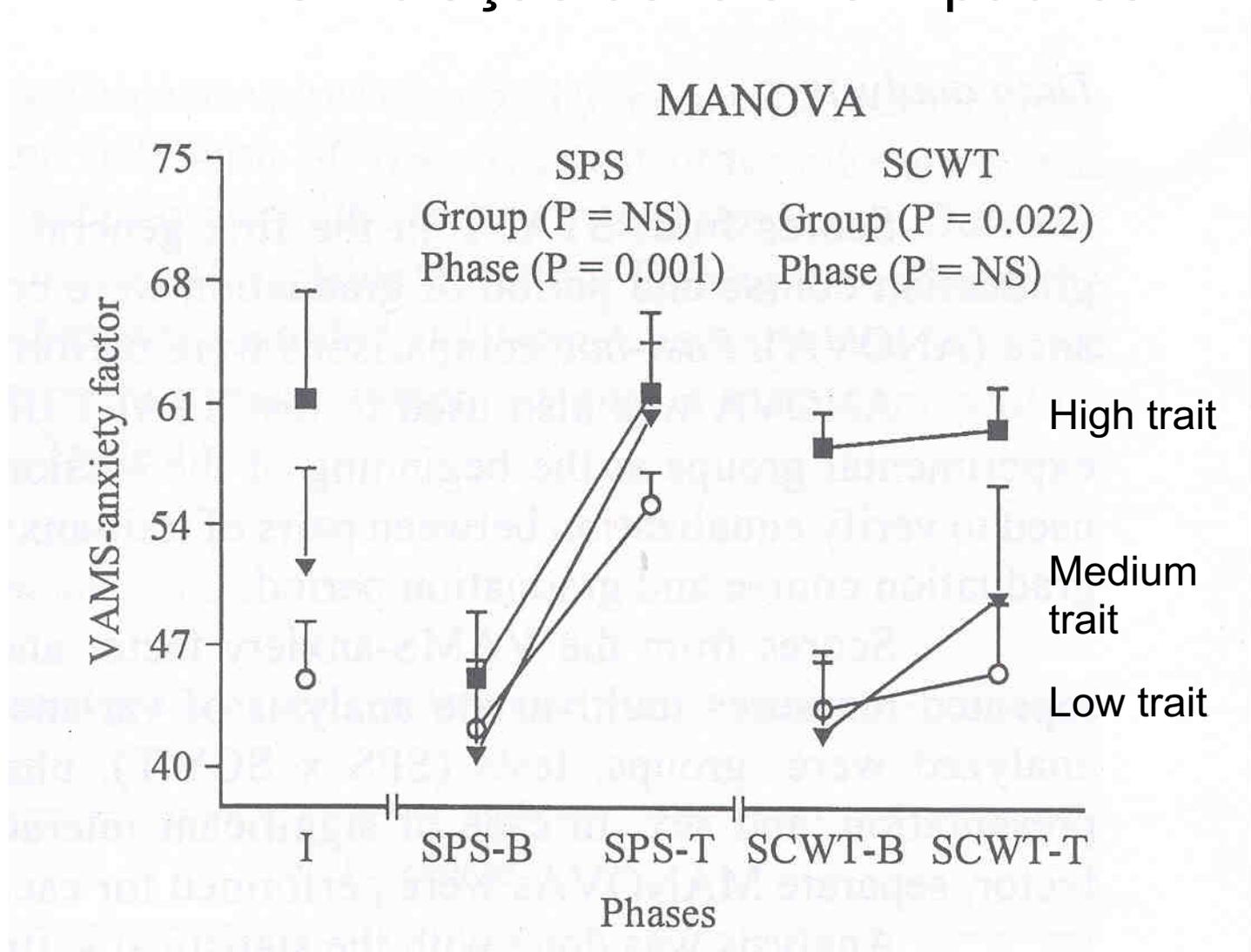
Table 3. Effects of drugs on simulated public speaking.

Drug	Dose (mg, po)	Test phase			Reference
		Before	During	After	
Diazepam	5	0	0	0	McNair et al. (22)
	10	-	-	-	
	10	0	0	0	Graeff et al. (33) ^a
	10	-	-	-	Guimarães et al. (34) ^a
	10	-	0	-	Zuardi et al. (31)
Lorazepam	2	-	-	0	Guimarães et al. (28)
Flumazenil	1 ^b	0	-	0	Kapczinski et al. (35)
Metergoline	12	+ ^c	0	0	Graeff et al. (33) ^a
Buspirone	5	0	0	0	Guimarães et al. (34) ^a
Ipsapirone	5	0	-	0	Zuardi et al. (31)
Clomipramine	25	0	+	0	Guimarães et al. (28)
Ritanserin	2.5	0	0	0	Guimarães et al. (36)
	10	0	0	+	
Nefazodone	100	0	0	0	Silva et al. (18)
	200	0	+	0	
d-Fenfluramine	15	0	0	-	Hetem et al. (12)
	30	0	-	0	
- Tryptophan	-	0	+ ^d	0	Monteiro-dos-Santos et al. (37)
	-	0	0	0 ^e	Shansis et al. (38)
mCPP	15	0	0	0	Connel et al. (13)
Maprotiline	50	-	-	-	Guimarães et al. (28)
Cannabidiol	300	0	0	-	Zuardi et al. (31)

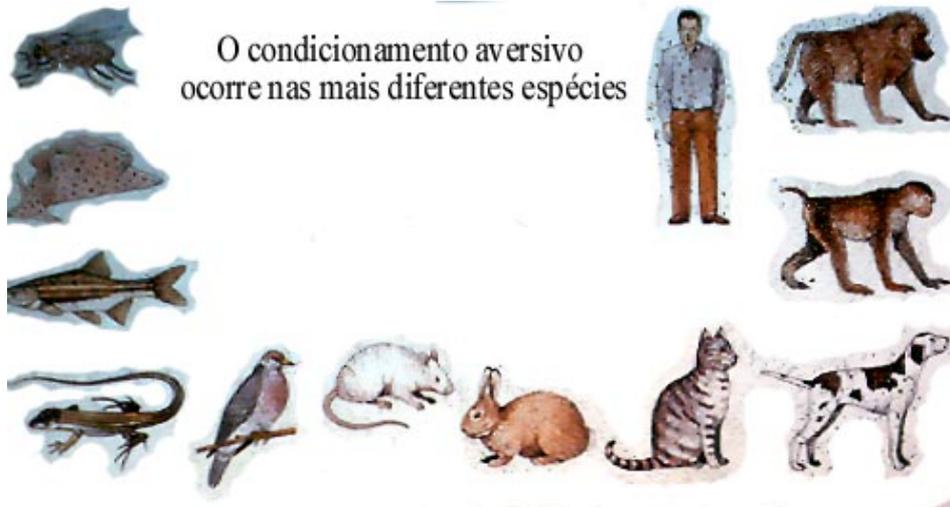
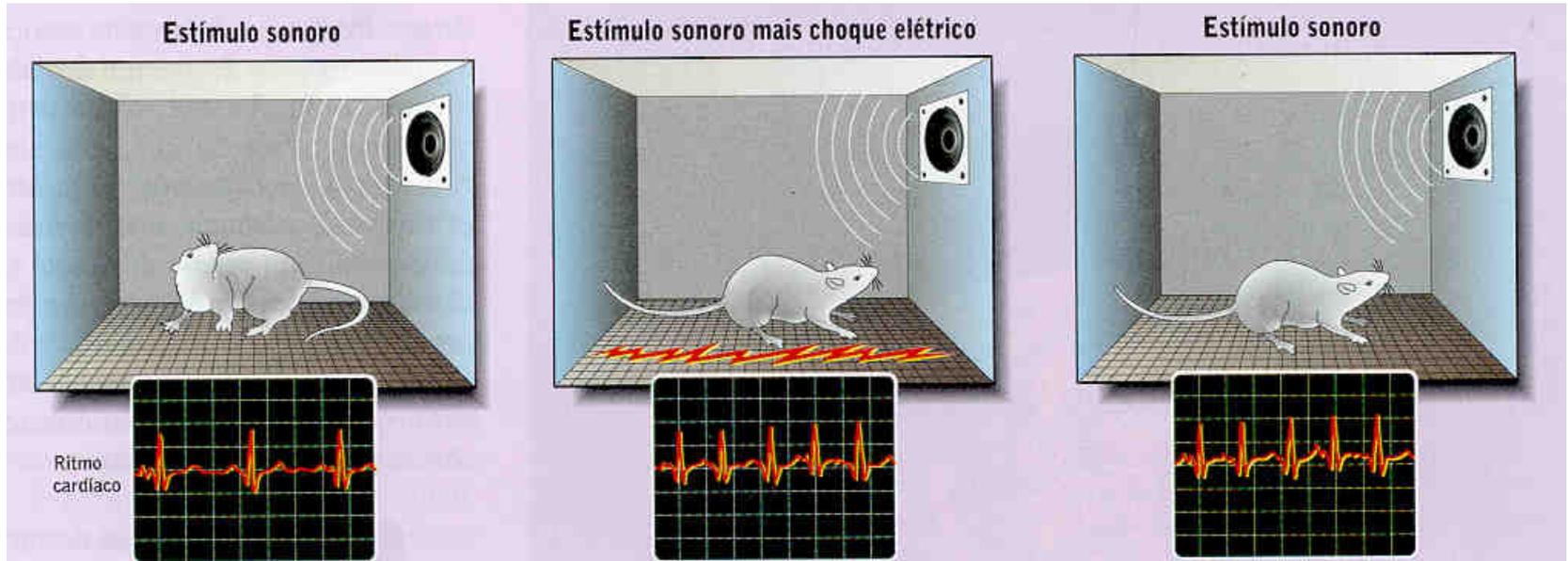
mCPP = methyl-chlorophenylpiperazine. +, increase; -, decrease; 0, no change.

^aaudiocassette recorder; ^b*iv*; ^cSpielberger's anxiety scale; ^din female, but not in male subjects; ^eonly male subjects in the study.

Comparação entre o Stroop color test e a simulação de falar em público

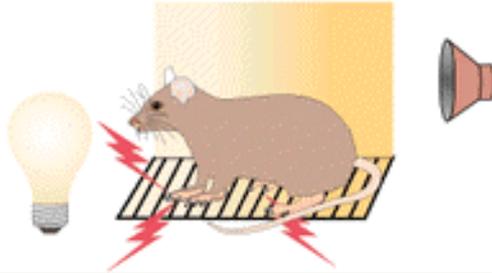


O Condicionamento Aversivo

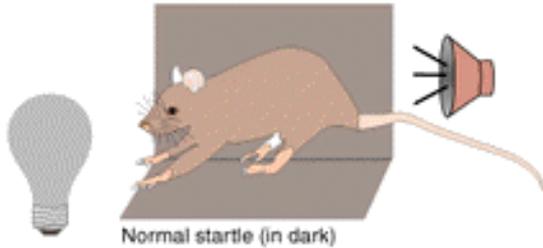


O susto potencializado pelo medo

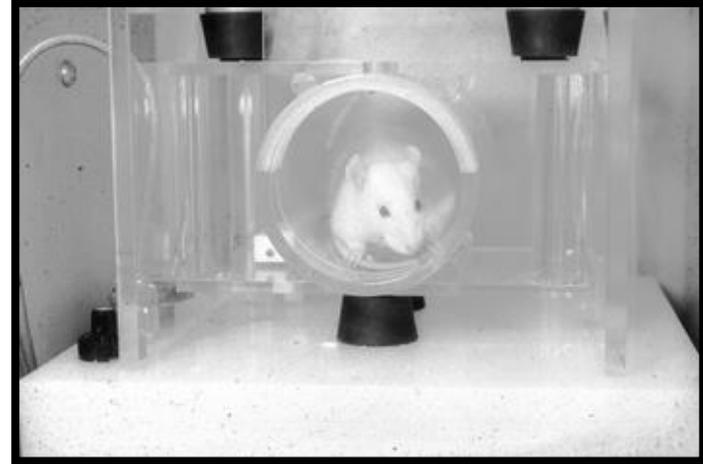
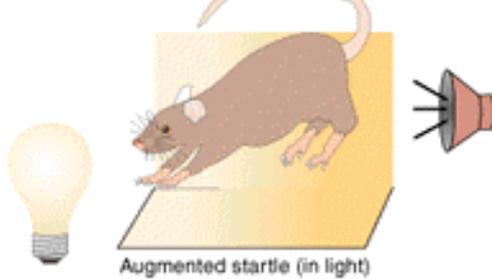
Training: light and shock paired



Testing: noise-alone trial



Testing: light + noise trial



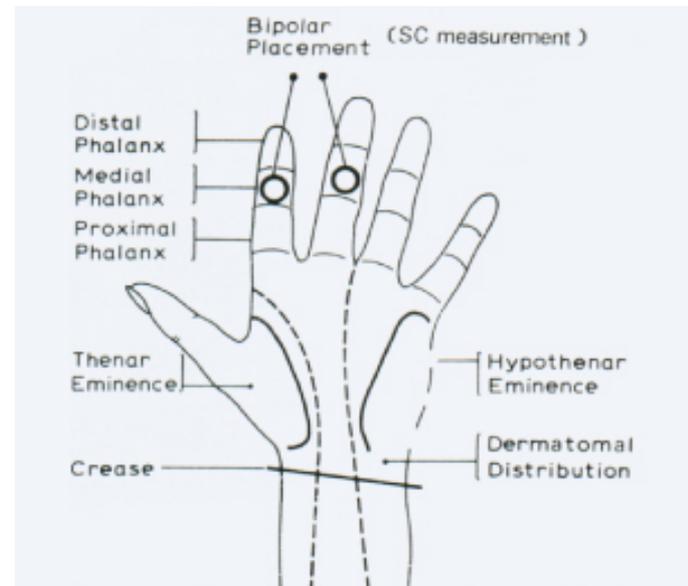
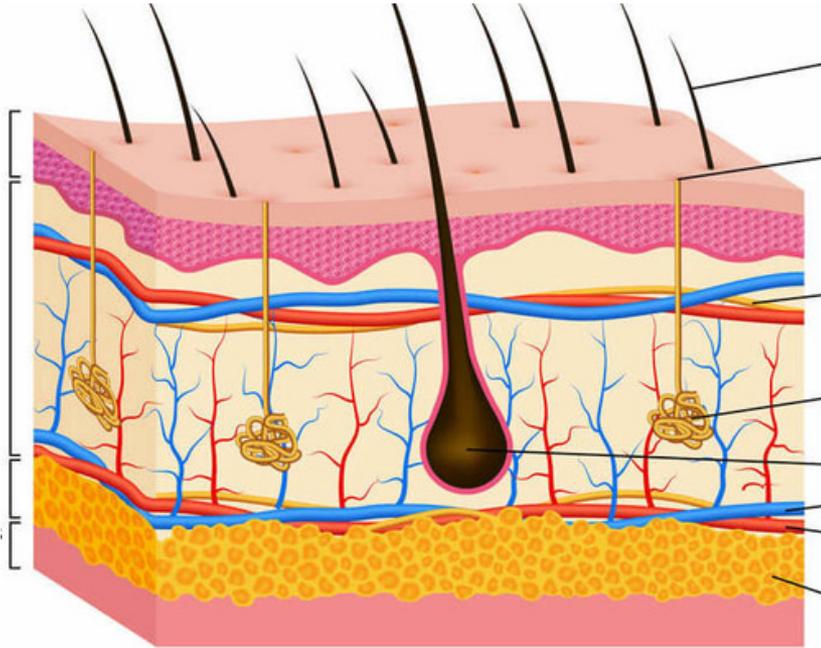
Efeito de drogas susto potencializado pelo medo

Table 5. Effects of drugs on fear-potentiated startle.

Drug	Dose (mg, <i>po</i>)	Effect	Reference
Diazepam	10	-	Patrick et al. (52)
	15	-	
	10	-	Bitsios et al. (53)
Alprazolam	0.25-1	-	Riba et al. (54)
Ethanol	Drink	0	Curtin et al. (55)

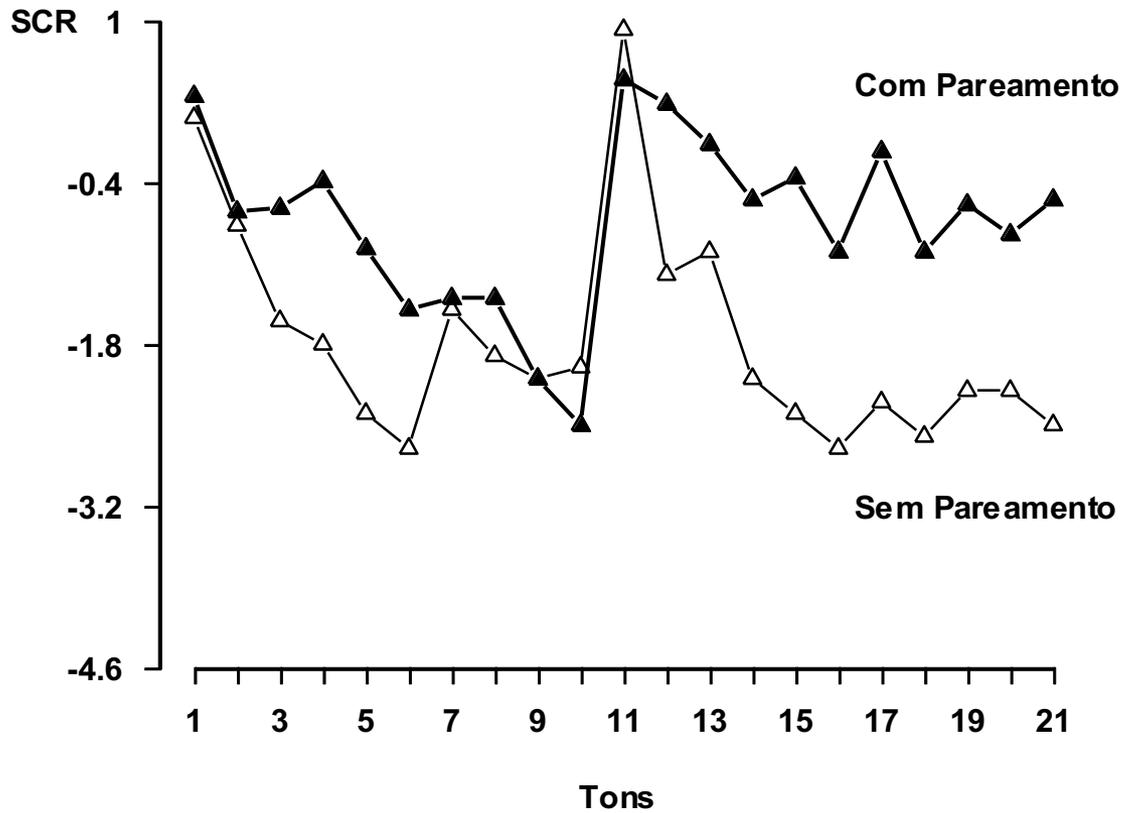
-, decrease (anxiolytic); 0, no change.

A condutância elétrica da pele



WFILE0.PCC
ALELE .PCC
OUT .PCC
ALRDUN.PCC
ALNUM .PCC
ALPTT1.PCC
SUALP .PCC
TENTZP.PCC
DICTZP.PCC
RDASH .PCC

Enter name for stored
Raw Data File
R31h3



Guimarães et al., Psychopharmacology
104:231, 1991

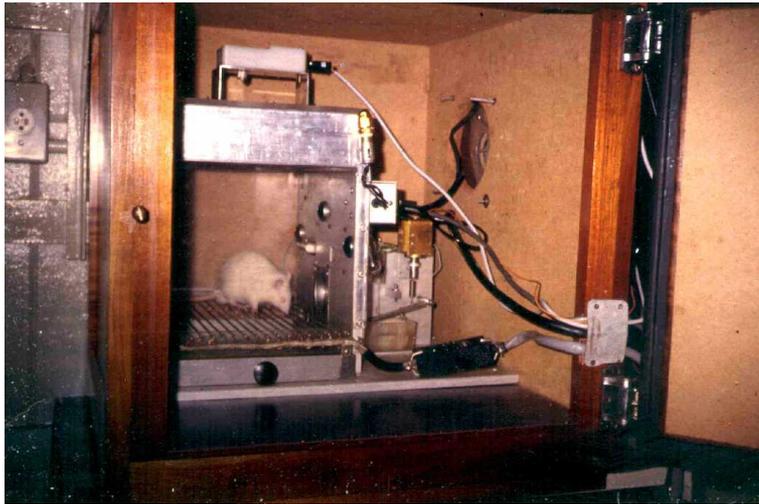
Efeito de fármacos no modelo de condicionamento aversivo a sons

Table 1. Effects of drugs on conditioned skin conductance responses.

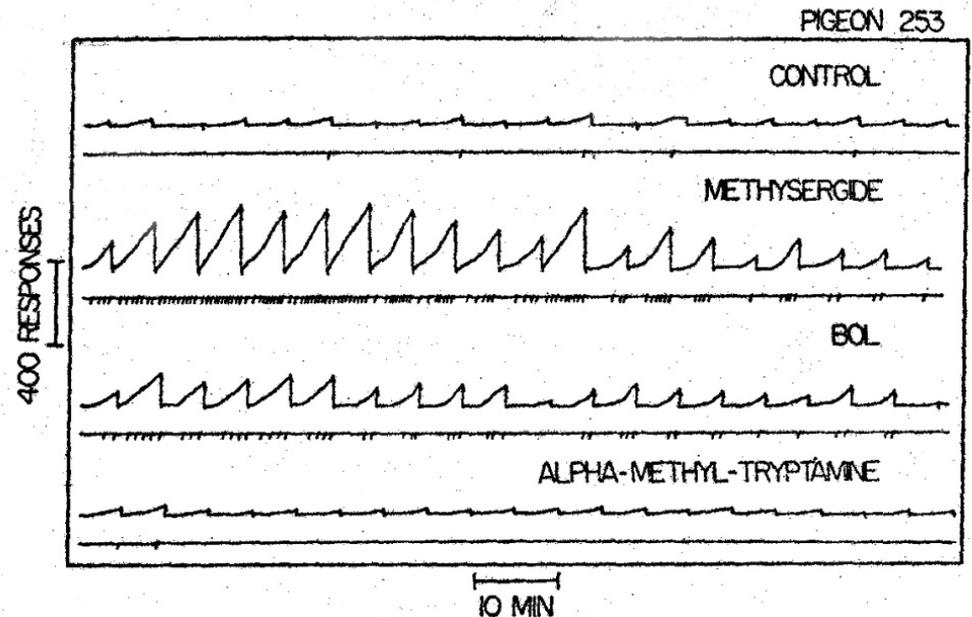
Drug	Dose (mg, po)	Test phase		Reference
		Habituation	Extinction	
Diazepam	2	+ ^a	+ ^a	Hellewell et al. (9)
Buspirone	5	+	+	Hellewell et al. (9)
Fluvoxamine	25	+ ^a	+ ^a	Hellewell et al. (9)
Ritanserin	10	0	+	Hensman et al. (10)
Nefazodone	100	0	0	Silva and Leite (11)
	200	0	0	
d-Fenfluramine	15	0	- ^b	Hetem et al. (12)
	30	0	0	
mCPP	15	0	- ^b	Connel et al. (13)

mCPP = methyl-chlorophenylpiperazine. +, facilitation (anxiolytic); -, impairment (anxiogenic); 0, no change. ^ain women only; ^bnearly significant.

Uso de modelos clínicos
para investigar o papel
da serotonina na
ansiedade



Modelo de conflito/punição (Geller-Seifter)



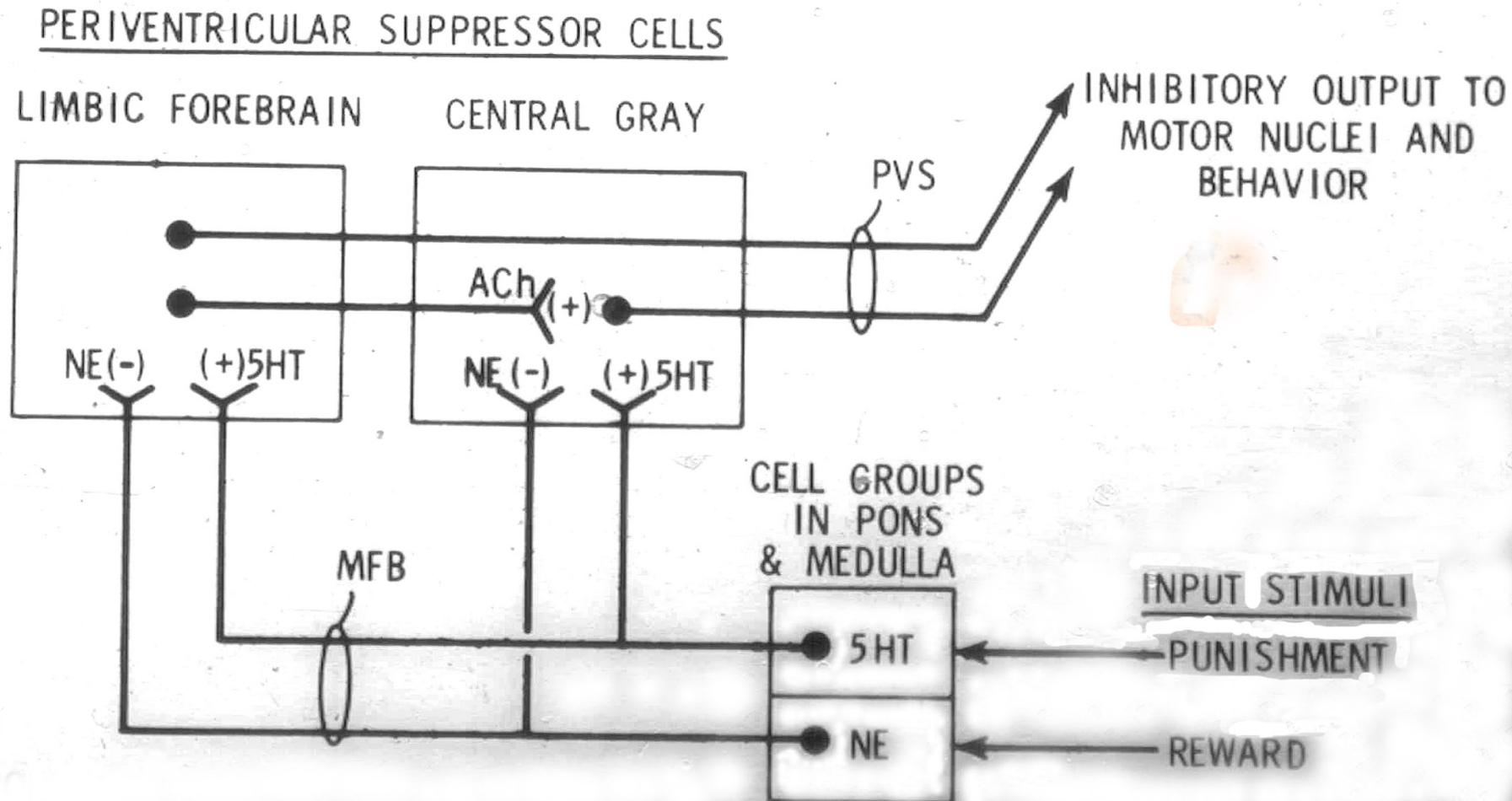
Antagonistas de serotonina
liberam o comportamento punido

Estudo pioneiro de 1970:
**antagonistas de serotonina
liberam o comportamento punido**

Interpretação: **serotonina aumenta
a ansiedade**

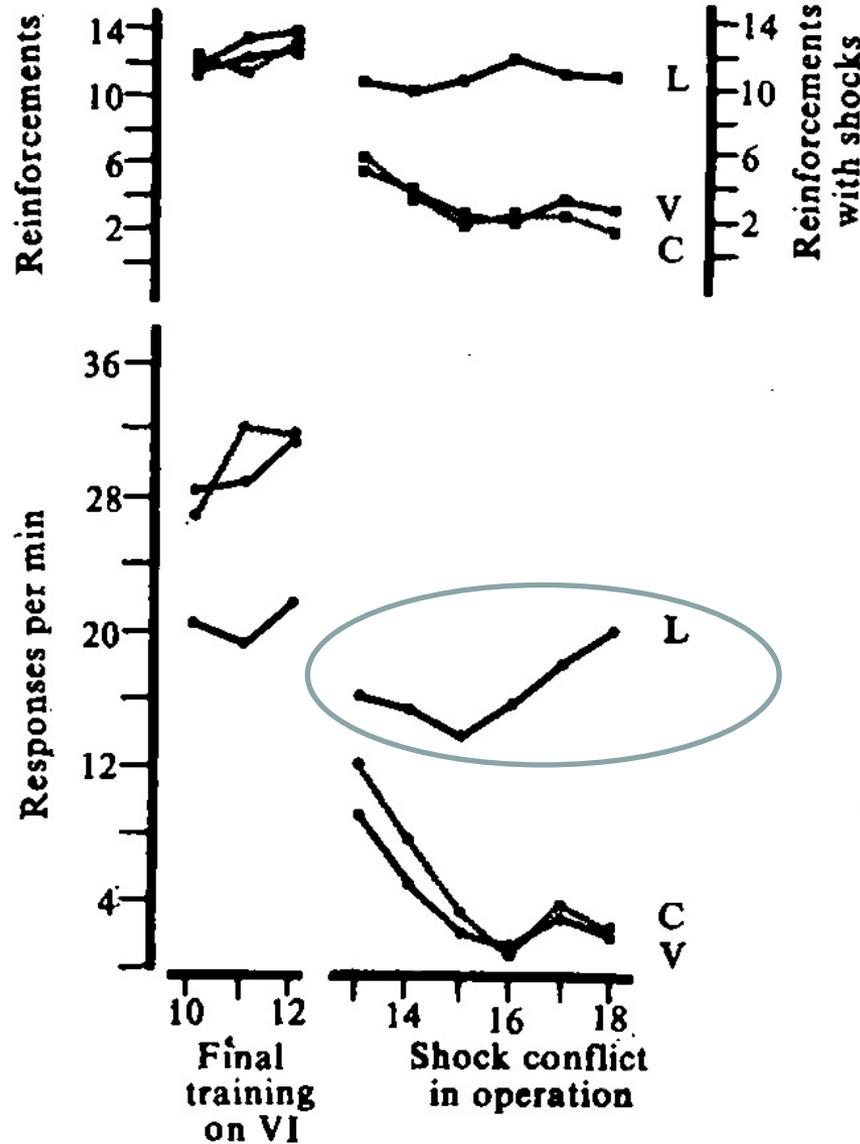
Proposta teórica sobre o papel da serotonina na ansiedade: ela facilitaria a ação de um sistema de punição central

STEIN, WISE AND BERGER, 1973



Tye, Everitt, Iversen

Efeito anti-punição da lesão neurotóxica dos neurônios 5HT

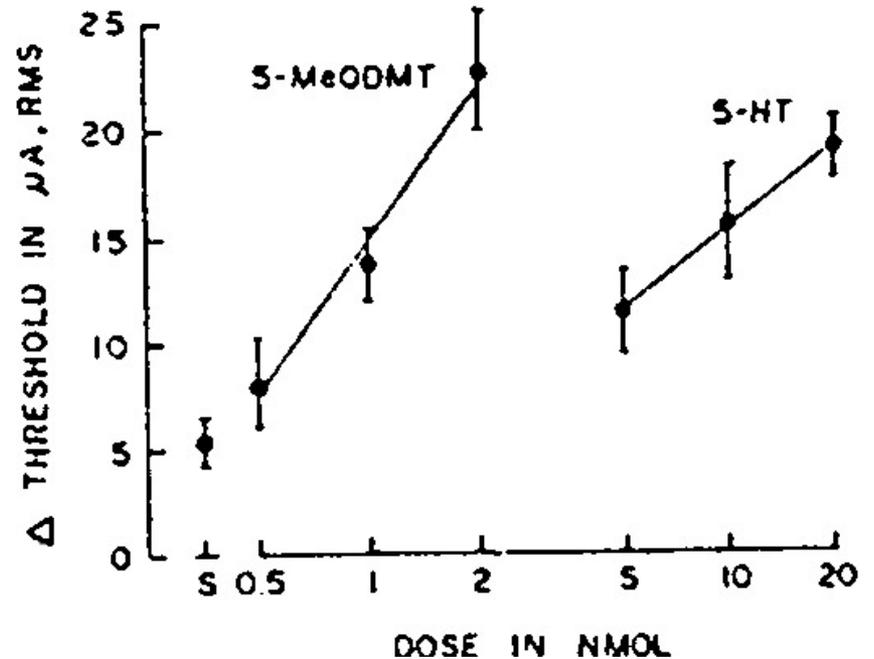
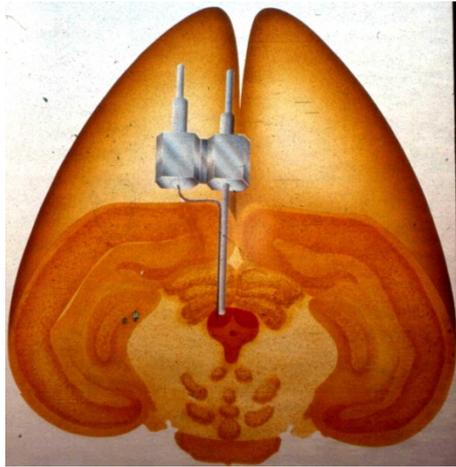


Diversos experimentos posteriores utilizando modelos de conflito-punição corroboraram esta proposta teórica

Efeito anti-punição no teste de Vogel de antagonistas de serotonina (não-seletivos e de receptores 5HT₂) microinjetados na **amígdala basolateral**

Anticonflict response (licking spells)

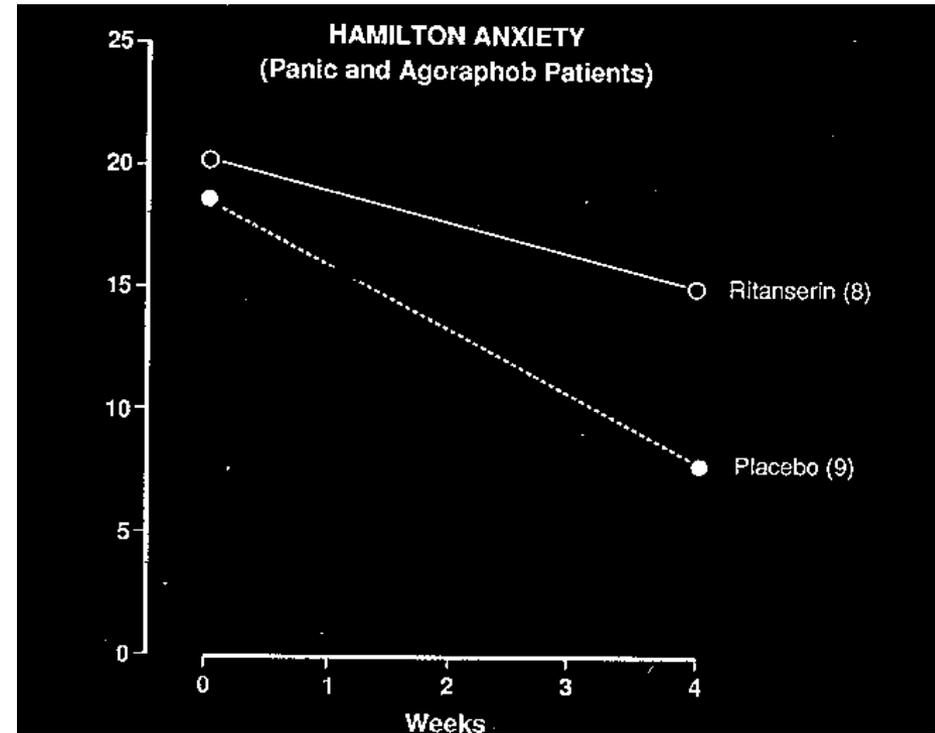
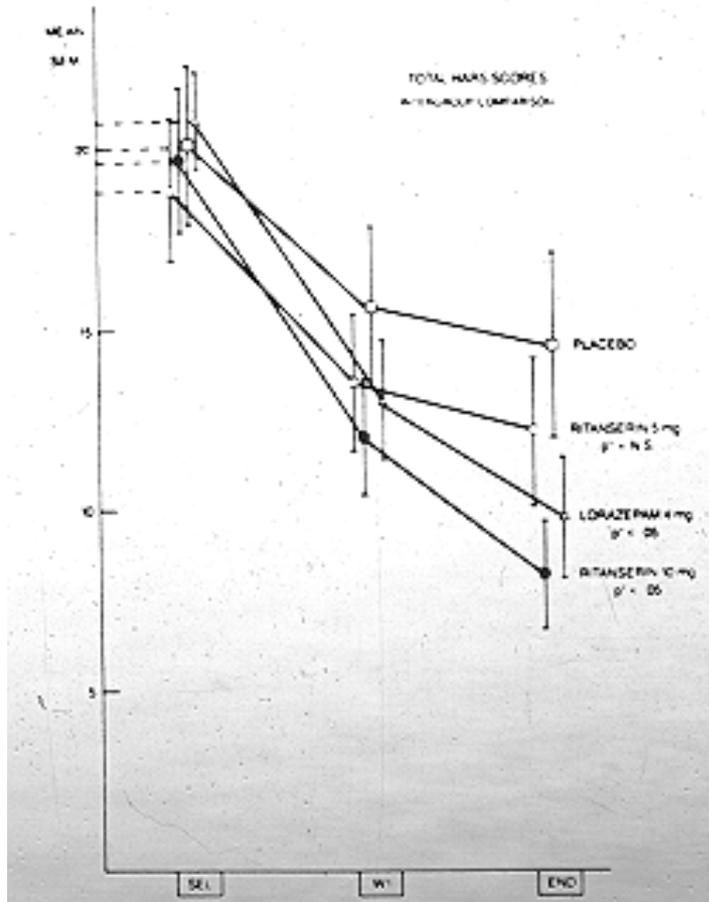
	µg/amygdala	N	punished		unpunished	P-value (punished sessions)
			predrug	postdrug	postdrug	
midazolam	1	27	2.3 ± 0.7	42 ± 5	44 ± 2	< 0.001
muscimol	0.025	6	1.7 ± 0.4	57 ± 2	34 ± 2	< 0.001
methysergid	5	6	1.3 ± 0.2	68 ± 9	36 ± 4	< 0.001
	1	10	1.8 ± 0.4	34 ± 11	46 ± 3	< 0.02
	0.25	7	0.9 ± 0.3	21 ± 10	52 ± 3	NS
ketanserin	0.25	6	2.0 ± 0.6	51 ± 14	45 ± 6	< 0.01
	0.01	6	2.3 ± 0.4	29 ± 8	42 ± 3	< 0.01
water (0.5 µl)	-	6	1.8 ± 0.5	3.3 ± 2.0	69 ± 10	NS



Contudo, **serotonina e um agonista serotoninérgico diminuíram o limiar de fuga induzida por estimulação elétrica da SCPD:**

Interpretação: Serotonina diminui a ansiedade?

Efeitos opostos de antagonista 5HT2 em dois transtornos de ansiedade



Ceulemans et al., 1985: ritanserina melhora T. ansiedade generalizada

Deakin et al., 1990: ritanserina piora T. pânico

Qual o papel da serotonina na ansiedade?

“...that brain serotonin controls the intensity of anxiety is certain...what seems unclear is wheather it serves more to intensify or diminish it...”

(Panksepp, The serotonergic puzzle-box of anxiety. J Psychopharmacol 5:336, 1991)

Anos 80-90: reconhecida a complexidade do sistema serotoninérgico (16 ou mais receptores reconhecidos atualmente)

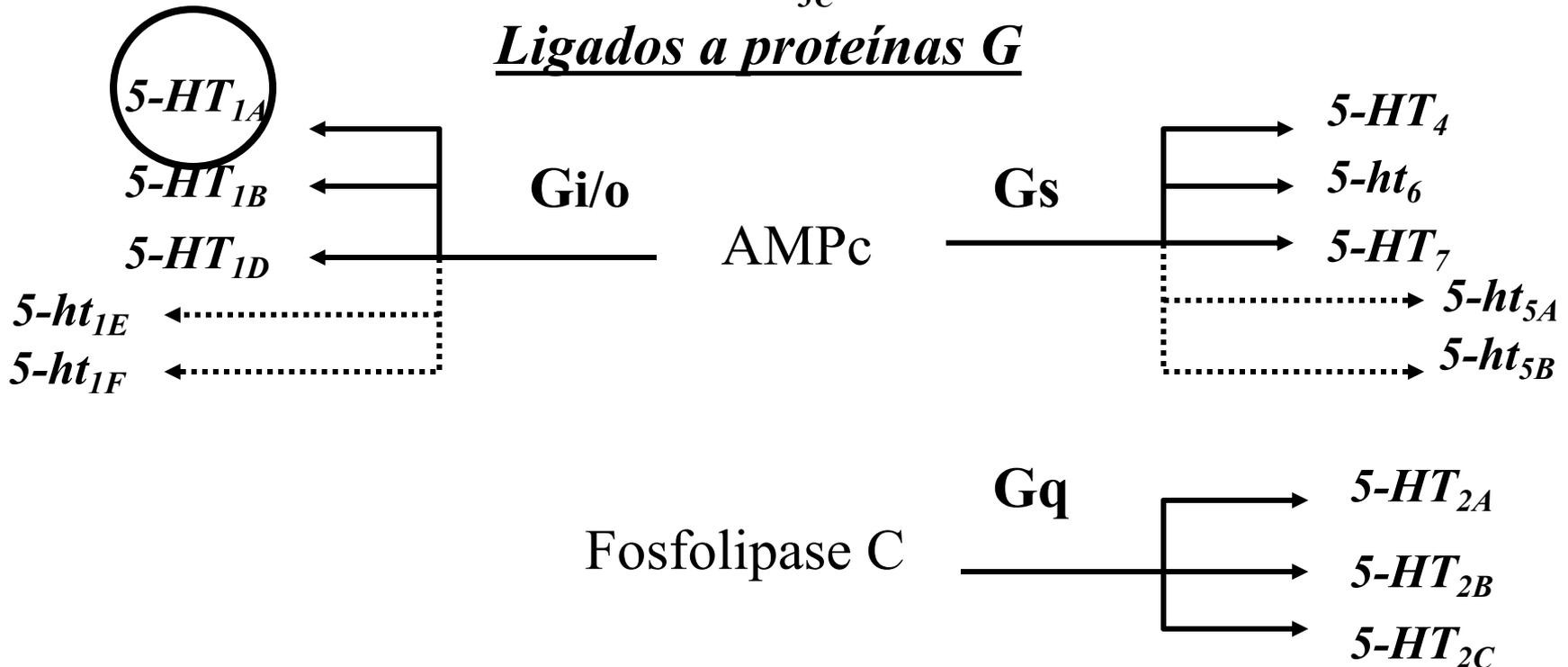
Ligados a canais iônicos

5-HT_{3A}

5-HT_{3B}

5-ht_{3C}

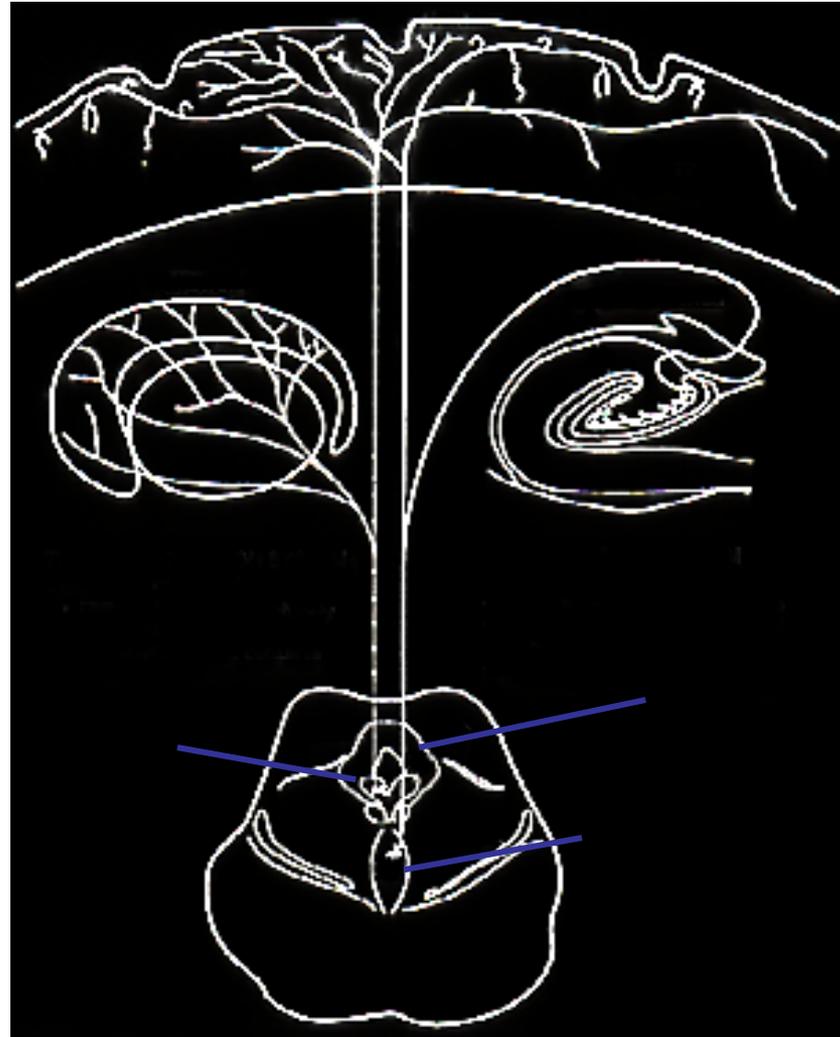
Ligados a proteínas G



Dois sistemas serotoninérgicos ascendentes com características parcialmente distintas

Sistema núcleo dorsal da rafe (NDR)

Fibras com varicosidades finas, difusas, poucas sinapses



Sistema do núcleo mediano da rafe (NMR)

Fibras mais grossas, poucas ramificações e muitos contatos sinápticos

Anos 80-90: Surge o conceito de níveis de Defesa

Robert e Caroline Blanchard

1) Perigo potencial ou incerto

Investigação cautelosa ou
Avaliação de risco

2) Perigo distal

Inibição comportamental
Congelamento

3) Perigo proximal

Imobilidade / Fuga / Luta

Hipótese: serotonina tem
papel distinto em
diferentes formas de
ansiedade



Deakin e Graeff, 5HT and mechanisms of defense. J. Psychopharmacology 5:305, 1991



Estruturas prosencefálicas :
Córtex pré-frontal, Amígdala

Periaquedutal dorsal

Reação de
defesa

+

+

-

Facilitação de
respostas a
ameaças distais
ou potenciais

Inibição de
respostas a
ameaças
proximais

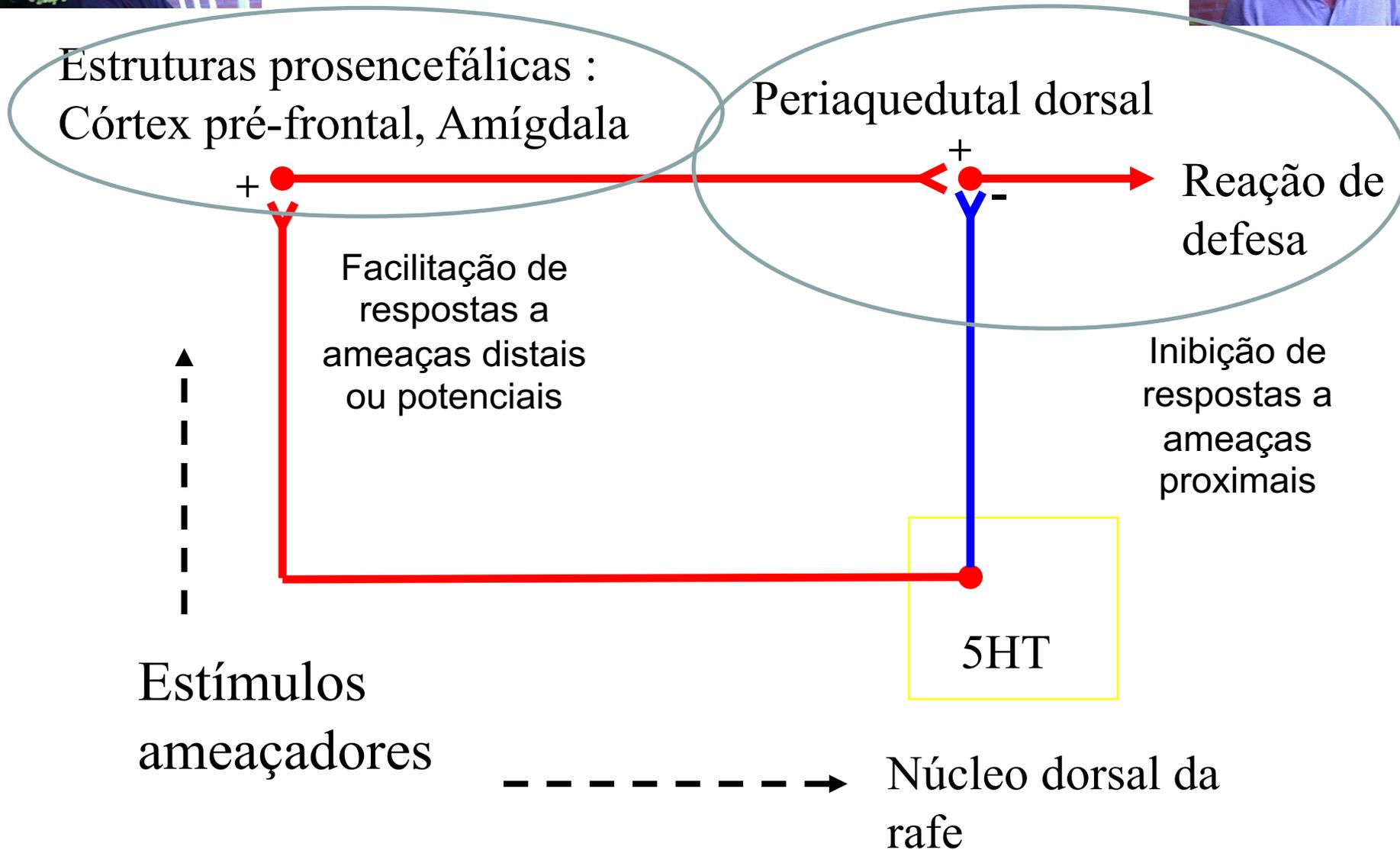


Estímulos
ameaçadores

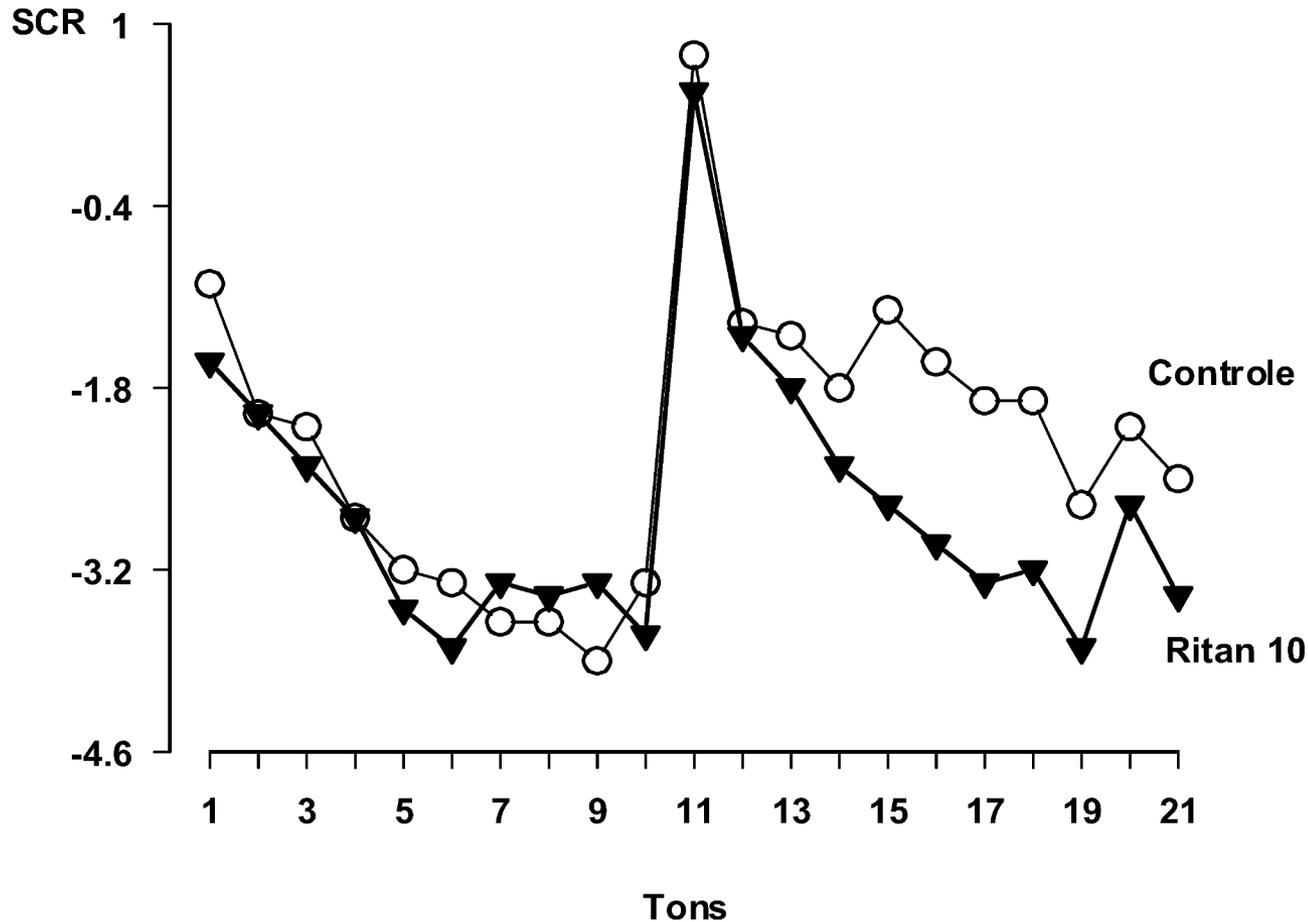
5HT



Núcleo dorsal da
rafe

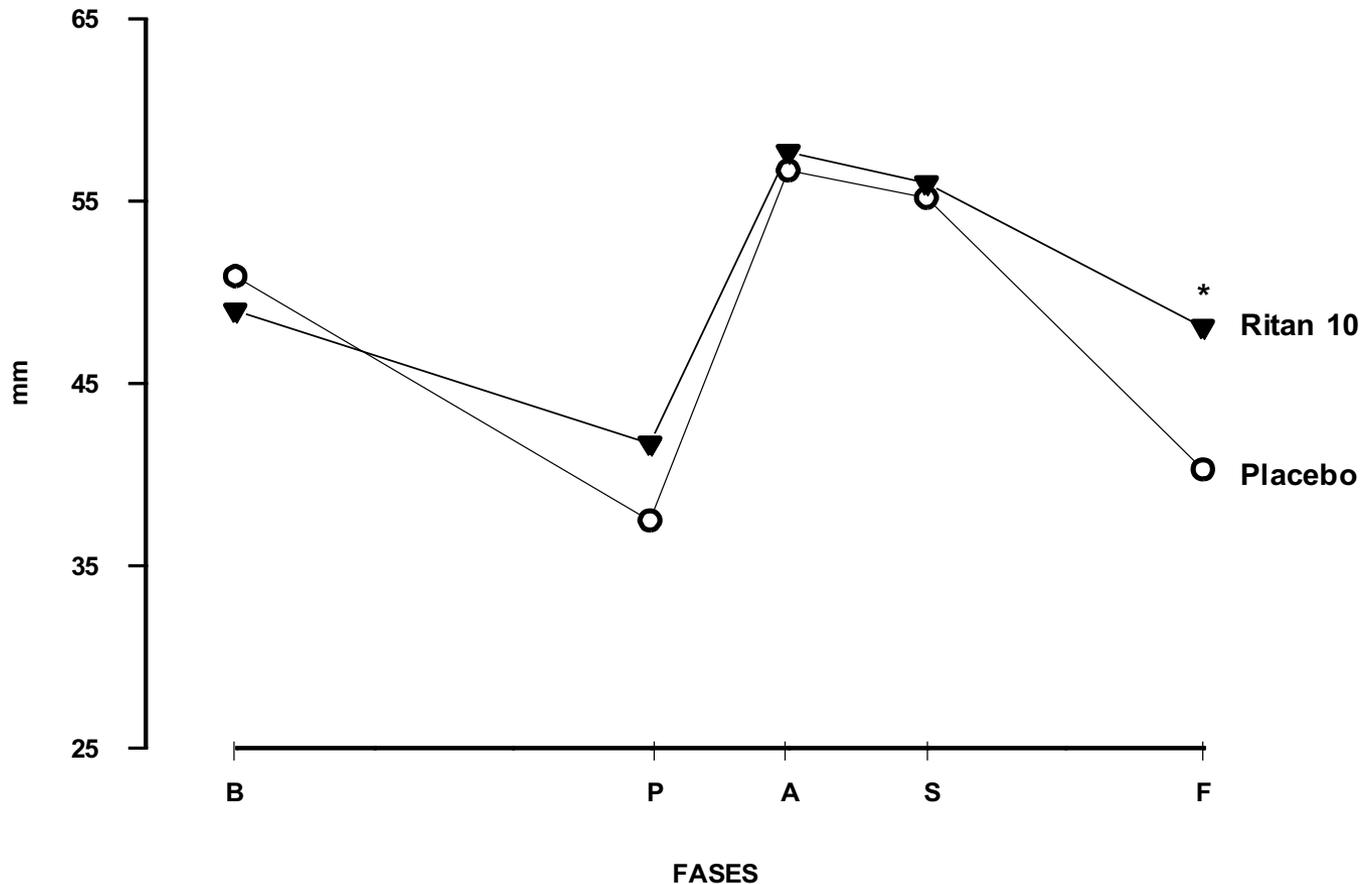


Antagonista de 5HT2 (ritanserina) diminuiu respostas aversivas condicionadas: sugere que 5HT tem efeito ansiolítico



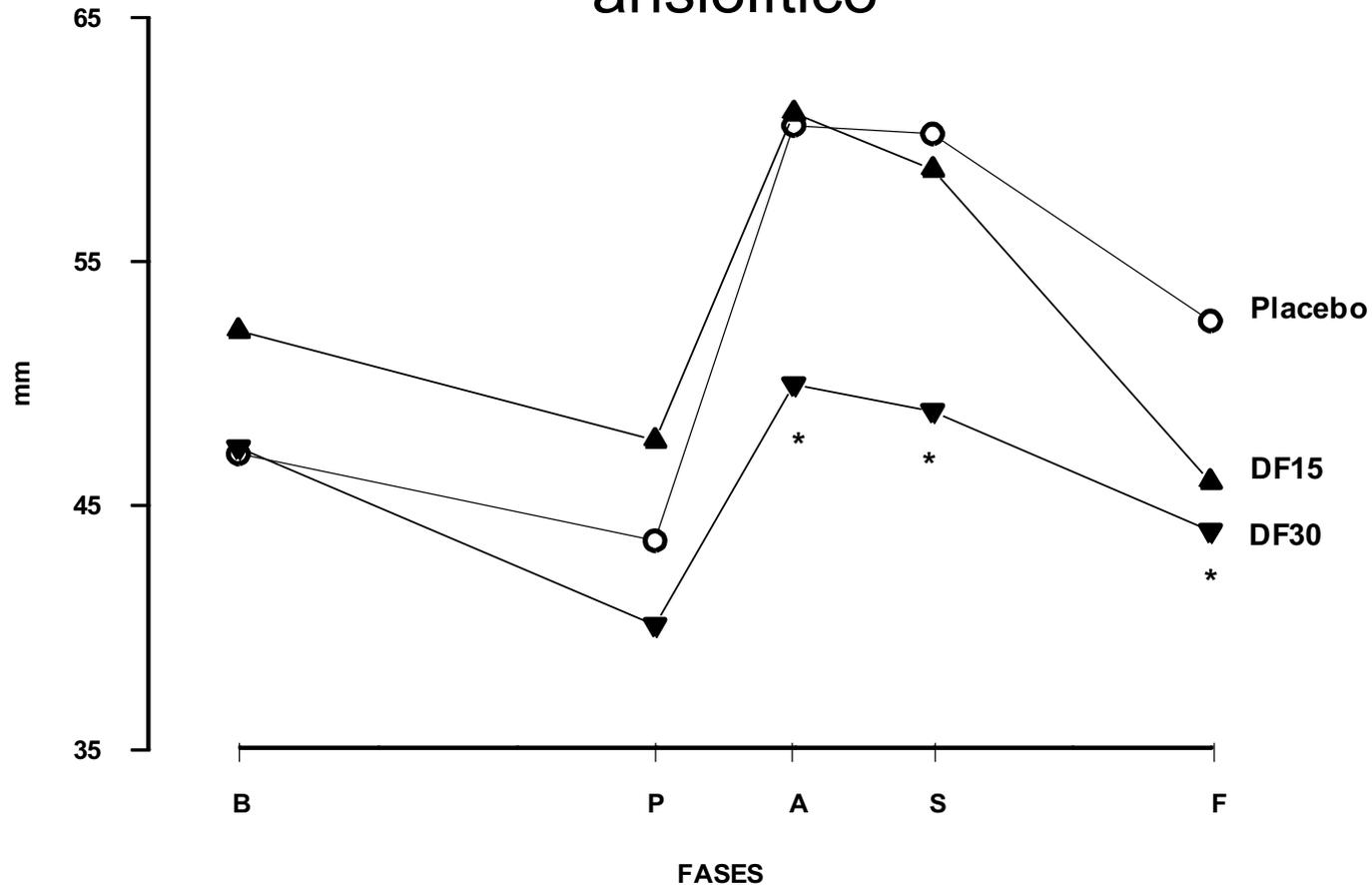
Hensman et al., Psychopharmacology 104:220, 1991

Antagonista de 5HT₂ (ritanserina) aumentou ansiedade no teste de falar em público: sugere que 5HT tem efeito ansiogênico



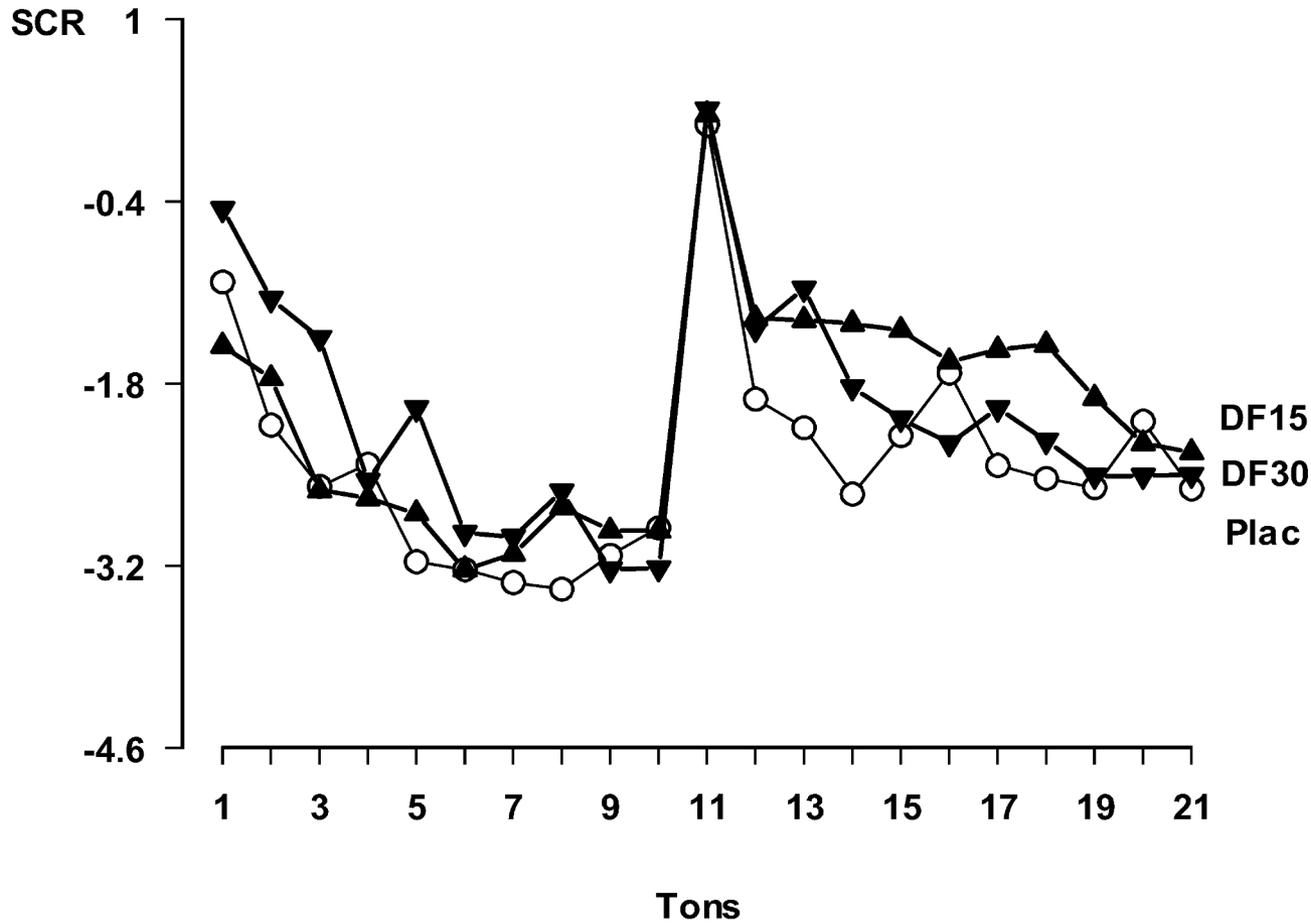
Guimarães et al., J. Psychopharmacology, 1997

D-fenfluramina, que aumenta a liberação de serotonina, diminuiu a ansiedade no teste de falar em público: sugere que 5HT tem efeito ansiolítico

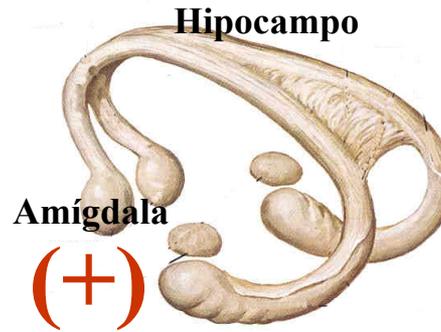


Hetem et al., Psychopharmacology 1996

D-fenfluramina, que aumenta a liberação de serotonina, facilitou as respostas aversivas condicionadas: sugere que 5HT tem efeito ansiogênico



Hetem et al., Psychopharmacology 1996



Aumento do alerta,
atenção, inibição do
comportamento,
descarga
autonômica
(relacionada a
ansiedade
generalizada?)

NDR
(5HT)



Deakin e Graeff, 1991



Luta
e/ou
Fuga
(relacio-
nado ao
pânico?)

Importância de modelos: predição de efeitos terapêuticos

Hetem LA. Addition of d- fenfluramine to benzodiazepines produces a marked improvement in refractory panic disorder-a case report.

J Clin Psychopharmacol. Feb;16(1):77-8. 1996

Ação dos inibidores de receptação de serotonina como a fluoxetina): alterações moleculares

Uso agudo: Inibição da recaptação de 5-HT

Uso crônico: ↓ receptor 5-HT_{1A} auto (inibitório)

= ou aumento de função do receptor 5-HT_{1A} pós-sináptico

↓ receptor 5-HT_{1B/1D} pré-sináptico

↓ receptores 5-HT₂ pós-sináptico

**Resultante: hiperfunção das vias serotoninérgicas sobre 5-HT_{1A}
e
diminuição 5HT2c pós-sinápticos**

Ação da buspirona

Nível molecular

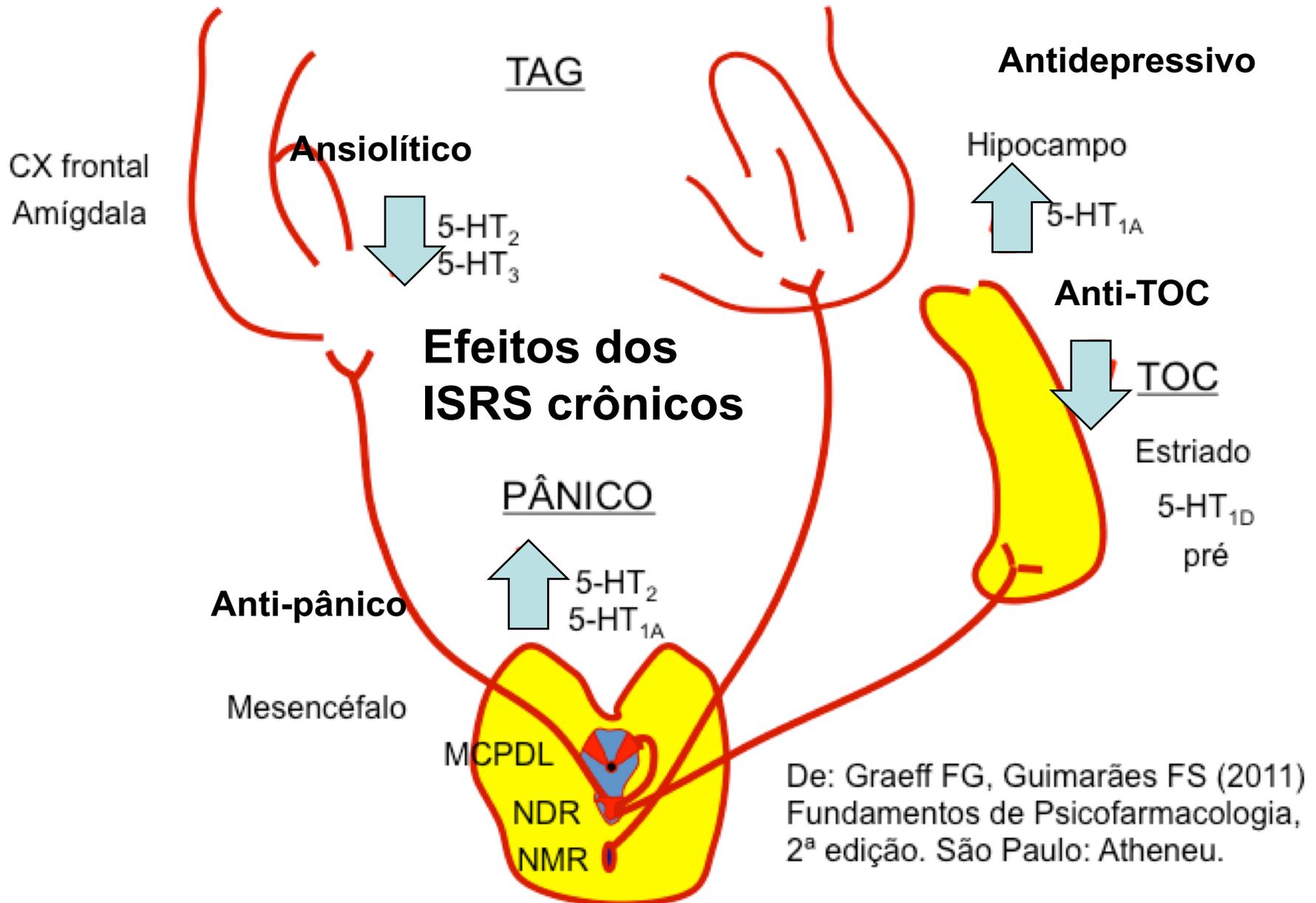
Agonista parcial em receptor 5-HT_{1A}

Uso crônico:

↓ receptor 5-HT_{1A} autossômico

↓ receptores 5-HT₂ pós-sináptico

5-HT e ansiedade



Ação dos inibidores seletivos de recaptação de serotonina na ansiedade

Outras possibilidades: aumento de plasticidade sináptica, neurogênese, antiinflamatório

