

Ataque ^ contra o PÂNICO

Descobertas sobre ação de neurotransmissores ajudam a entender e tratar distúrbios psíquicos frequentes

RICARDO ZORZETTO

Subitamente, o coração dispara. Falta ar e sobrevém uma aterradoramente certa de que se vai morrer. Meia hora mais tarde, de maneira tão inesperada quanto surgiu, sem nenhum motivo aparente, esse estado de ansiedade extrema desaparece. Após a primeira crise, que geralmente surge entre o final da adolescência e os 40 anos, as certezas e as seguranças se esvaem como se, de um momento a outro, um mundo de tranqüilidade desmoronasse. Assim, a pessoa passa a viver sob a ameaça constante de um outro ataque repentino, sem hora nem local para acontecer. As transformações químicas e biológicas que disparam e, ao mesmo tempo, alimentam essas duas alterações emocionais – a mais amena, a ansiedade, e a mais profunda, a crise de pânico – são agora mais bem compreendidas e poderão ser combatidas de maneira mais eficiente, como resultado dos estudos sobre as substâncias glutamato e óxido nítrico feitos por pesquisadores da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) em Ribeirão Preto.

A equipe do médico gaúcho Francisco Silveira Guimarães comprovou, em experimentos com ratos e em seres humanos, o envolvimento do glutamato e do óxido nítrico, cujas funções no sistema nervoso central ainda eram pouco conhecidas, nas manifestações de ansiedade, pânico e também em outro distúrbio emocional, a depressão, caracterizada por uma sensação de desânimo e de tristeza profundos e persistentes. Antes, só havia indícios dessa participação, não uma definição do papel específico que desempenham em cada problema.

Guimarães verificou pela primeira vez a participação do óxido nítrico na ansiedade, um desequilíbrio que afeta 4% da população adulta brasileira – quase 5 milhões de pessoas no país apresentaram pelo menos um episódio clinicamente identificado de ansiedade, marcado, em um de seus sinais mais flagrantes, por uma preocupação exagerada e persistente com fatos corriqueiros (será que o dinheiro vai dar até o fim do mês? Será que hoje conseguirei fazer todas as coisas que tenho que fazer?). A equipe de Ribeirão Preto verificou



que as duas substâncias, atuando em conjunto com outras, acionam os mecanismos que levam ao transtorno do pânico, um distúrbio no qual os indivíduos apresentam mais de uma crise por semana. Estima-se que cerca de 1,6% dos brasileiros tenha apresentado transtorno do pânico pelo menos uma vez durante a vida, de acordo com um estudo coordenado por Laura Andrade, do Instituto de Psiquiatria da USP, e publicado em julho de 2002 na *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. O trabalho mostra também que, por razões ainda não totalmente compreendidas, as mulheres são 2,3 vezes mais propensas que os homens a desenvolver ansiedade e pânico e 1,6 vez mais propensas a ter depressão.

Comunicação entre neurônios - No organismo, o glutamato e o óxido nítrico atuam como mensageiros químicos – são os chamados neurotransmissores –, conduzindo informações de uma célula nervosa (neurônio) a outra. É dessa comunicação entre os neurônios que depende todo o funcionamento do organismo, do pensamento e ações conscientes, como os movimentos da mão de quem toca um instrumento, a processos involuntários, como a respiração. No sistema nervoso central, formado pelo cérebro e por órgãos agregados, como o tronco encefálico, o cerebelo e a medula espinhal – responsáveis, em conjunto, pela manutenção geral do organismo –, há outros neurotransmissores, a serotonina, a noradrenalina e o ácido gama-aminobutírico (Gaba), mais bem estudados, que também influenciam o funcionamento dos neurônios. A falta ou excesso de qualquer um deles altera o bem-estar emocional.

Os resultados dos estudos da USP de Ribeirão Preto facilitam, em primeiro lugar, a compreensão dos mecanismos que aumentam a quantidade de serotonina no sistema nervoso central, uma das estratégias mais adotadas atualmente para combater a ansiedade, o pânico e a depressão, os problemas psíquicos mais comuns atualmente. Entre os mais usados está o fármaco fluoxetina, base do famoso Prozac, lançado em 1986, que faz com que esse neurotransmissor permaneça mais tempo em ação antes de se degradar.



Resposta imediata: diante do gato, o rato se sente ameaçado e produz mais óxido nítrico

Ao mostrar como e onde o glutamato e o óxido nítrico atuam, o trabalho da equipe de Guimarães abre novas perspectivas de desenvolvimento de outras drogas que, no futuro, poderão ser empregadas em associação com as atuais na terapia da ansiedade e da depressão, que acomete 16% dos brasileiros, de acordo com o estudo de Laura. Remédios que atuem sobre o glutamato ou o óxido nítrico poderiam ainda servir como alternativa aos antidepressivos existentes, que aplacam o problema em algumas semanas. É inegável: proporcionam uma melhor qualidade de vida principalmente quando associados a um acompanhamento psicoterápico de longo prazo, voltado à busca das causas mais profundas desses desequilíbrios e de novas formas de lidar com os problemas do dia-a-dia.

Só os remédios não curam definitivamente esses transtornos emocionais, que, na visão de psicanalistas, são problemas típicos das últimas décadas, um período em que prevalecem valores como individualismo, consumismo e uma sucessão vertiginosa de eventos que se sobrepõem, como se cada dia fosse curto demais para as tarefas planejadas. “Há uma tendência de essas alterações emocionais surgirem em socie-

dades mais individualistas, nas quais as pessoas têm menos garantias asseguradas pela cultura e pelos laços sociais”, afirma o psiquiatra e psicanalista Mário Eduardo Pereira, diretor do Laboratório de Psicopatologia Fundamental da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). “Conseqüentemente, vive-se mais intensamente o desamparo.”

Ansiedade, pânico e depressão resultariam assim de uma espécie de descompasso entre as mudanças da vida (menos tempo para ver os amigos e mais trabalho, por exemplo) e a capacidade de os seres humanos se adaptarem a elas, numa visão compartilhada por Márcio Giovannetti, presidente da Sociedade Brasileira de Psicanálise de São Paulo (SBPSP). Ana Maria Sigal, psicanalista e professora de psicanálise do Instituto Sedes Sapientiae, em São Paulo, observa diariamente os efeitos do modo de viver contemporâneo. “Nós, psicanalistas, constatamos hoje nos consultórios um aumento considerável de pacientes que se queixam de crises de ansiedade e pânico”, diz ela.

Embora as causas específicas da ansiedade, do pânico e da depressão ainda não estejam muito bem definidas, mé-



dicos e psicólogos concordam: esses distúrbios surgem em consequência de uma combinação de três fatores. Em primeiro, entram os estopins biológicos, ou seja, a predisposição genética de sofrer um desses desequilíbrios em algum momento da vida. Seguem-se os fatores emocionais – pessoas mais vulneráveis ou mais sensíveis aos fatos da realidade tendem a ser vítimas mais habituais da ansiedade e da depressão. Por fim, as razões ambientais, a exemplo da dificuldade de adaptação às transformações da sociedade. “Não existe uma causa única para esses problemas emocionais, mas uma integração desses três fatores”, afirma a psicóloga Mariângela Gentil Savoia, do Ambulatório de Ansiedade do Instituto de Psiquiatria da USP. “Apenas um dos fatores, isoladamente, não é suficiente para o distúrbio se manifestar.”

Num estudo com 43 portadores do transtorno do pânico e outros 29 voluntários saudáveis, Mariângela avaliou o número de situações estressantes que os participantes viveram no ano anterior à primeira crise e constatou: o que variava não era o número de eventos, mas a forma como as pessoas lidavam com eles e o valor que lhes atribuíam. O principal desses fatores foi a perda de

suporte social, mais precisamente, de um parente ou amigo, um ano antes da primeira crise de pânico. “Quem tem pânico apresenta estratégias pouco adaptadas para enfrentar as situações adversas”, diz a psicóloga. “Em geral, não tentam resolver o problema, mas o evitam.” Por isso, o uso de medicamentos pode não ser a solução definitiva, mas ajuda o paciente a encarar o tratamento conjunto, com remédios e psicoterapia.

Ocorre que para conseguir um remédio que atue de maneira seletiva sobre o glutamato ou o óxido nítrico e cause menos efeitos colaterais ainda serão necessários anos de pesquisa, alerta Guimarães. Mas algumas dessas novas drogas mais seletivas já estão surgindo. Uma delas é a memantina, que parece agir sobre uma molécula à qual o glutamato se liga e, assim, inibir sua atividade. Produzida desde 1989 pelo laboratório alemão Merz, foi reapresentada na Europa em outubro do ano passado com uma nova finalidade: combater o mal de Alzheimer, doença que provoca degeneração do sistema nervoso central e perda de memória. Talvez no futuro a memanti-

na ou medicamentos semelhantes possam ajudar a resolver também ansiedade, pânico e até mesmo depressão, com a vantagem de não provocar alucinações como outra droga usada apenas experimentalmente, o AP-7, abreviação de ácido 2 amino 7 fosfonheptanóico.

Famílias superprotetoras

- Mesmo essa droga ideal, que atue sobre o glutamato ou o óxido nítrico, não basta. “De forma isolada, nenhum medicamento resolve o pânico, a ansiedade e as fobias”, observa Giovannetti, da SBPSP. “Os remédios ajudam, mas não modificam a essência que gera o problema, porque o homem é um ser biológico, psíquico e social. A existência de cada um de nós não reage apenas a fatores orgânicos”, comenta o psicanalista. O psiquiatra Mário Eduardo Pereira chegou a uma conclusão semelhante à de Giovannetti durante o tratamento de portadores de transtorno de pânico na Unicamp. “Em geral, os medicamentos eram úteis para controlar as crises, mas isso era insuficiente para o tratamento clínico desses indivíduos”, afirma. “Muitos pacientes tinham medo de começar a usar a droga; outros, quando paravam o tratamento, apresentavam novas crises, que gerava a necessidade de uso contínuo do medicamento.”

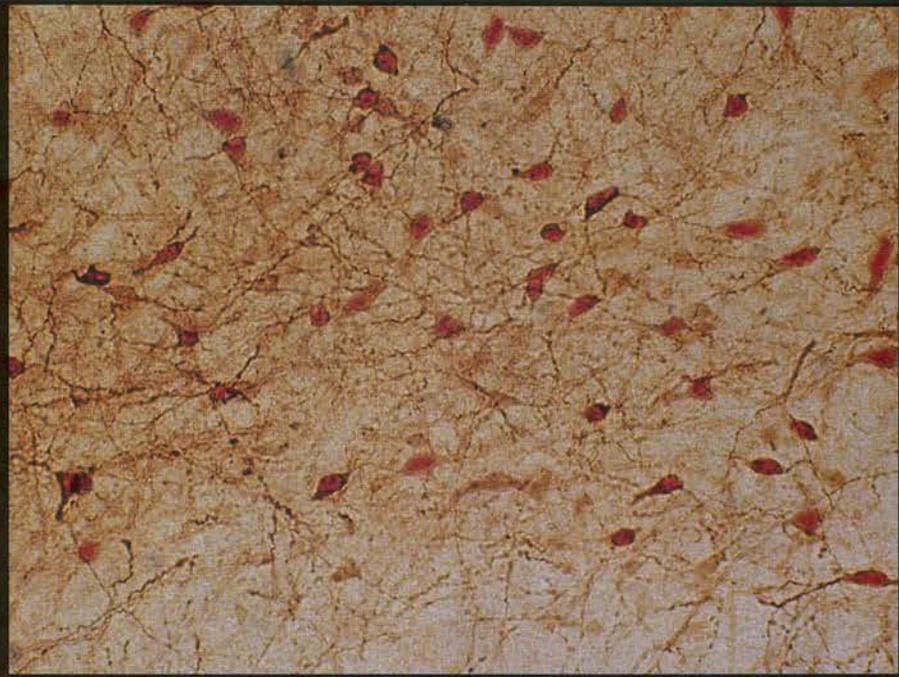
Disposto a entender melhor o problema, Pereira embarcou em 1995 para um doutorado em psicanálise na Universidade Paris VII, na França. Ao avaliar, agora sob o ponto de vista da psicanálise, portadores de transtorno de pânico atendidos da universidade entre 1984 e 1995, constatou a predominância de dois grupos distintos: o daqueles provenientes de famílias superprotetoras, que viveram sempre num ambiente seguro, sem nunca ter de fato enfrentado por si mesmos a realidade da falta de garantias da existência; e outro, com características opostas, de membros de famílias que encaravam os fatos do cotidiano como aterradores. “Começamos então

a compreender que, do ponto de vista clínico, o tratamento medicamentoso só faz sentido caso se tenha uma visão mais ampla do indivíduo”, comenta Pereira. “É preciso saber como surgem as crises e quais as dimensões simbólicas e pessoais envolvidas em sua vida em conexão com os ataques.”

O gato e a depressão - Tais conclusões se unem na busca de soluções que incluem novos medicamentos e a compreensão dos mecanismos biológicos da ansiedade, do pânico e da depressão. No laboratório de Francisco Guimarães, na USP de Ribeirão Preto, é comum ver técnicos injetando medicamentos diretamente no cérebro dos ratos ou ratos andando em labirintos suspensos ou em gaiolas, frente a frente com gatos. Foram esses alguns recursos de trabalho que permitiram a esse grupo de pesquisa avaliar as alterações no comportamento dos roedores após injeções de glutamato e óxido nítrico em áreas do sistema nervoso central associadas ao medo, como a substância cinzenta periaquedutal dorsal, conjunto de neurônios situado no tronco encefálico, entre o cérebro e a medula espinhal.

As primeiras pistas que levaram Guimarães a estudar o glutamato e, posteriormente, o óxido nítrico surgiram na segunda metade dos anos 80. Na época, o pesquisador gaúcho era aluno de doutorado do psiquiatra Antônio Zuardi e do psicofarmacologista Frederico Graeff, que havia demonstrado que a serotonina, quando aplicada diretamente na substância cinzenta periaquedutal, diminuía as respostas de ansiedade diante de situações que despertam o medo. “Faltava saber qual neurotransmissor agia estimulando essa região”, explica Guimarães.

Um dos candidatos era o glutamato, o principal mensageiro químico estimulante do sistema nervoso central. Richard Bandler, na Austrália, e o próprio Graeff observaram que apenas a injeção do glutamato, sem exposição a uma situação ameaçadora, produzia manifestações que parecem associadas às reações do pânico em humanos. Mas



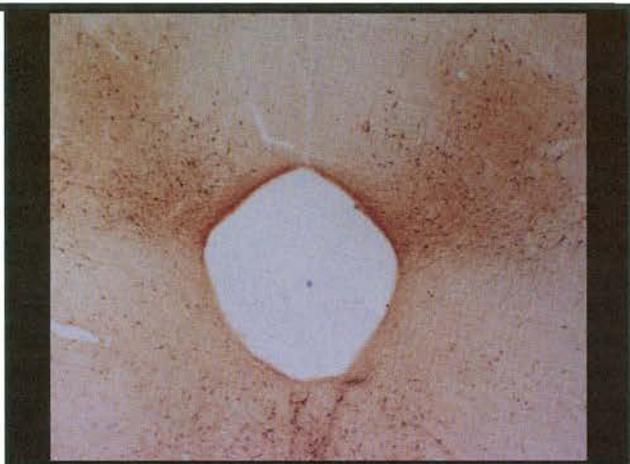
esses indícios eram insuficientes para comprovar que a alteração observada no comportamento dos animais decorria da ação do glutamato. “Ainda não dava para saber se, nas situações que geram ansiedade e pânico, a taxa de glutamato aumentava nessa região do sistema nervoso central”, explica o pesquisador. Num estudo em colaboração com Graeff, José Carlos de Aguiar e Antonio de Padua Carobrez, hoje pesquisador da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Guimarães utilizou o AP-7, que inibe a ação do glutamato e é empregado há quase 20 anos em testes com animais em laboratório.

Eles colocaram os ratinhos em um equipamento chamado labirinto em cruz, uma plataforma em formato de X a 50 centímetros do solo, com dois braços abertos e outros dois protegidos por paredes. Por geralmente terem medo de altura e de espaços abertos, os ratos buscam as partes fechadas, algo semelhante ao que ocorre com alguém que tem medo de altura e é colocado na sacada de um prédio. Constataram que os roedores tratados com AP-7 pareciam ter perdido o medo: saíam das áreas protegidas e visitavam duas vezes mais as regiões abertas do labirinto, em comparação com os ratinhos que receberam apenas uma injeção de água e sal – o resultado confirmava a participação do glutamato como um estimulante da ansiedade: “Se esse neu-

rotransmissor não exercesse um papel fisiológico ativo na ansiedade, os ratinhos teriam se comportado de maneira semelhante, evitando sair para as regiões abertas”, afirma Guimarães. “Os ratos tratados perderam o medo e alguns até mesmo chegaram a cair da plataforma”, comenta.

As provas - Em 1991, o farmacologista inglês John Garthwaite, da University College, em Londres, sugeriu, num estudo publicado na *Trends in Neuroscience*, que a ação do glutamato no cérebro poderia ser, em parte, decorrente da produção de óxido nítrico – um gás que, além de atuar como mensageiro químico no sistema nervoso central, funciona como dilatador dos vasos sanguíneos em outras regiões do corpo. No ano seguinte, a equipe de Steven Vincent, da Universidade da Colúmbia Britânica, no Canadá, deu um passo adiante e mapeou de maneira indireta – por meio da detecção de uma enzima que produz esse neurotransmissor, a óxido nítrico sintase – as regiões do sistema nervoso central em que esse gás atuava. Ali havia mais uma pista: na substância cinzenta periaquedutal dorsal, a enzima estava presente em grande quantidade – um indício da participação do óxido nítrico nas manifestações de ansiedade e pânico.

Com essas informações em mãos, Guimarães e outros dois pesquisadores



Um dos centros do medo: a substância cinzenta periaquedutal (*área escura*), contendo neurônios (*ao lado*) que possuem a enzima produtora de óxido nítrico

da USP em Ribeirão, Elaine Del Bel e Gustavo Ballejo, aplicaram na substância cinzenta periaquedutal de ratinhos outros compostos que inibiam a ação da enzima produtora de óxido nítrico. Ao observar que os roedores ficaram menos ansiosos quando colocados no labirinto em cruz, mostraram que o óxido nítrico realmente estimulava as reações de ansiedade e pânico. Para comprovar a influência desse gás neurotransmissor, no entanto, era necessário ver se o oposto também acontecia, ou seja, ao aumentar a quantidade de óxido nítrico na substância cinzenta periaquedutal, induziam-se reações de ansiedade e pânico.

Rúbia Weffort de Oliveira, aluna de doutorado de Guimarães, injetou na periaquedutal de roedores diferentes doses de dois compostos que liberam óxido nítrico – o cloridrato de 3 morfolinossilnomina e complexo óxido nítrico dietilamina. Em seguida, colocou cada um dos animais isoladamente em uma arena com paredes plásticas de 40 centímetros de altura e constatou: quanto maior a dosagem dos compostos, mais intensa a reação dos ratinhos. Com doses mais elevadas, os ratinhos disparavam a correr em círculos e, num lance de desespero, tentavam – e por vezes conseguiam – escapar da arena. Rúbia constatou também que, se tratasse os ratinhos com azul de metileno, composto com efeito contrário ao dos dois

medicamentos, os animais não apresentavam sinais nem de ansiedade nem de pânico.

Nesse trabalho, publicado em 2000 no *Brain Research Bulletin*, os pesquisadores conseguiram também mapear as áreas excitadas pelo óxido nítrico. Pela detecção de uma proteína presente em maior quantidade apenas nas células nervosas ativas, viram que o aumento do óxido nítrico na região periaquedutal estimulava neurônios

não apenas dessa área, mas também em outras porções do sistema nervoso central ligadas ao circuito do medo e da ansiedade, como a amígdala, responsável pela memória de eventos desagradáveis, e o hipotálamo, centro que controla reações neurovegetativas, como a respiração, os batimentos cardíacos e o comportamento de fuga.

Faltava, porém, confirmar se eram realmente as situações de estresse que aumentavam a produção da enzima produtora de óxido nítrico. Ao imobilizar os roedores em gaiolas, em uma situação de estresse severo para o rato, verificaram o aumento do número de neurônios que produziam a tal enzima na região periaquedutal, de acordo com artigo publicado no ano passado na *Neuroscience and Biobehavioral Revi-*

ews. Esse resultado complementou o trabalho que havia sido recentemente publicado na revista *NeuroReport* por Silvana Chiavegatto, Cristoforo Scavone e Newton Canteras, do Instituto de Ciências Médicas da USP, mostrando que a exposição dos ratos a um gato aumentava a produção de óxido nítrico nessa região do sistema nervoso central.

Choques e fuga - Em paralelo a esses experimentos, Guimarães investigou se o glutamato, o principal neurotransmissor estimulante do sistema nervoso central, poderia influenciar o aparecimento de uma alteração emocional com características praticamente opostas às da ansiedade, a depressão. A suspeita era que, de modo semelhante ao que ocorre na região periaquedutal – em que a serotonina e o glutamato têm funções contrárias (o primeiro inibe os circuitos do medo e da ansiedade, ao passo que o segundo estimula) –, o mesmo se verificasse no hipocampo, área cerebral ligada à memória de eventos desagradáveis, que provocam estresse e a conseqüente paralisção do animal.

Em outro experimento, os ratos recebiam choques elétricos nas patas e, no dia seguinte, primeiro ouviam um sinal sonoro e depois sentiam o choque, de modo que existisse a possibilidade de fuga. Como normalmente o estresse aumenta a taxa de glutamato no hipocampo, os animais não saíam do lugar. Cláudia Padovan, aluna de doutorado, verificou que os ratos aprendiam a fugir após a aplicação no hipocampo de uma substância que inibe a ação do glutamato. Sâmia Joca, outra aluna de doutorado de Guimarães, constatou efeitos semelhantes ao do inibidor de glutamato ao injetar nos animais o medicamento zimelidina, semelhante à fluoxetina, que aumenta a quantidade de serotonina no sistema nervoso central. “No hipocampo, a serotonina parece atenuar o impacto emocional dos eventos estressantes, facilitando a adaptação ao estresse e combatendo a depressão, enquanto o glutamato teria efeito oposto”, diz Guimarães. Seu plano é partir agora para estudos mais refinados e avaliar a ação do óxido nítrico e do glutamato em outras regiões do sistema nervoso associadas ao pânico e à ansiedade.

O PROJETO

Neurobiologia de Respostas Comportamentais a Eventos Aversivos

MODALIDADE
Projeto temático

COORDENADOR
FRANCISCO SILVEIRA GUIMARÃES –
Faculdade de Medicina
de Ribeirão Preto/USP

INVESTIMENTO
R\$ 278.831,34 e US\$ 129.952,32