



**COPPE/UFRJ**

UM MODELO NEUROCOMPUTACIONAL INTEGRADOR  
PARA O TRANSTORNO DO PÂNICO

Manuel Martins Filho

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Engenharia de Sistemas e Computação, COPPE, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor em Engenharia de Sistemas e Computação.

Orientador: Luis Alfredo Vidal de Carvalho

Rio de Janeiro  
Setembro - 2008

UM MODELO NEUROCOMPUTACIONAL INTEGRADOR PARA  
O TRANSTORNO DO PÂNICO

Manuel Martins Filho

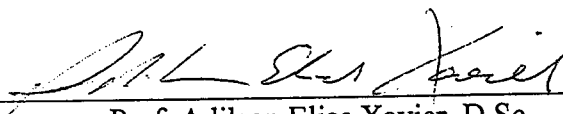
TESE SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO INSTITUTO ALBERTO LUIZ  
COIMBRA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA DE ENGENHARIA DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO COMO PARTE DOS  
REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR EM  
CIÊNCIAS EM ENGENHARIA DE SISTEMAS E COMPUTAÇÃO.

Aprovada por:



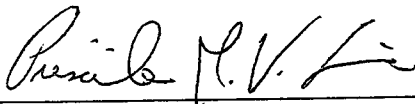
---

Prof. Luis Alfredo Vidal de Carvalho, D.Sc.



---

Prof. Adilson Elias Xavier, D.Sc.



---

Prof. Priscila Machado Vieira Lima, Ph.D.



---

Prof. Elie Cheniaux, D.Sc.



---

Prof. Nelson Maculan Filho, D.Sc.

RIO DE JANEIRO, RJ, BRASIL

SETEMBRO DE 2008

Martins Filho, Manuel

Um Modelo Neurocomputacional Integrador para o Transtorno do Pânico/ Manuel Martins Filho. – Rio de Janeiro: UFRJ/COPPE, 2008.

XI, 152 p.: il.; 29,7 cm.

Orientador: Luis Alfredo Vidal de Carvalho

Tese (doutorado) – UFRJ/COPPE/ Programa de Engenharia de Sistemas e Computação, 2008.

Referências Bibliográficas: p. 140-149.

1. Transtorno do Pânico. 2. Redes Neurais. 3. Modelo Neurocomputacional. I. Carvalho, Luis Alfredo Vidal de. II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, COPPE, Programa de Engenharia de Sistemas e Computação. III. Título.

## Dedicatória

A minha Mãe Hélida, que me mostrou e proporcionou todos os caminhos.

A Giselle, que me ensinou que é possível ser feliz.

*Para ser grande, sê inteiro:*

*Nada teu exagera ou exclui.*

*Sê todo em cada coisa.*

*Põe quanto és no mínimo que fazes.*

*Assim em cada lago a lua toda*

*Brilha, porque alta vive.*

***Fernando Pessoa***

## **Agradecimentos**

Ao Luis Alfredo, mais que um orientador, um grande amigo.

Ao Adilson Xavier, que me ensinou os primeiros passos no mundo dos *bits and byts*.

A professora Marsyl Bulkool Mettrau pelo incentivo.

Ao Dr. Marco Antônio Caldeira Brant Saldanha pelos ensinamentos em Psiquiatria.

Ao Dr. Luis Otávio Monteiro de Moura pela ajuda nos momentos difíceis.

Ao professor Sergio Excel pelas aulas de Cognição e Computação.

A Daniele Madureira pela ajuda com o algoritmo de redes neuronais.

Ao professor Márcio Mori pela competente revisão do texto.

Ao Heitor Peralles pela implementação do algoritmo.

Aos professores Elie Cheniaux, Priscila Machado Vieira Lima e Nelson Maculan, por terem participado da minha banca de doutorado.

Aos amigos próximos e distantes.

Aos professores e funcionários da COPPE, especialmente a Solange por sua competência e dedicação.

A vida.....

Resumo da Tese apresentada à COPPE/UFRJ como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Doutor em Ciências (D.Sc.)

UM MODELO NEUROCOMPUTACIONAL INTEGRADOR PARA  
O TRANSTORNO DO PÂNICO

Manuel Martins Filho

Setembro/2008

Orientador: Luis Alfredo Vidal de Carvalho

Programa: Engenharia de Sistemas e Computação

Este trabalho cria e implementa um modelo neurocomputacional integrador para o Transtorno do Pânico a partir de uma abordagem reducionista. Foram utilizadas metodologias de redes neuronais como técnicas de inteligência artificial na modelagem de processos neurobiológicos e cognitivos. A estrutura foi implementada utilizando ferramentas computacionais baseadas em redes SOM (*Self Organization Maps*). O modelo é integrador no sentido de envolver uma circuitaria cerebral específica e algumas questões de percepção e cognição, sendo, portanto integrador no sentido mente-corpo. O algoritmo desenvolvido acopla ao módulo de treinamento das redes neuronais, mecanismos geradores de alarmes, além de um circuito desinibitório cortical, que permite analisar defeitos nas conexões neurobiológicas entre as estruturas envolvidas com os processos de geração de medo e ansiedade associados ao Transtorno do Pânico.

Abstract of Thesis presented to COPPE/UFRJ as a partial fulfillment of the requirements for the degree of Doctor of Science (D.Sc.)

AN INTEGRATOR NEUROCOMPUTATIONAL MODEL  
FOR THE PANIC DISORDER

Manuel Martins Filho

September/2008

Advisor: Luis Alfredo Vidal de Carvalho

Department: Computer Science and System Engineering

This thesis creates and implements a neurocomputational integrator model for the Panic Disorder starting from a reductionist approach. Methodologies of neural networks were used as artificial intelligence techniques in the modeling of neurobiological and cognitive processes. The structure was implemented using computational tools based in nets SOM (Self Organization Maps). The model is integrator, in the sense of involving a specific cerebral circuit and some perception subjects and cognition, being, therefore integrator in the sense mind-body. The developed algorithm couples to the module of training of the neuronal nets, generating mechanisms of alarms, besides a cortical circuit, that it allows to analyze defects in the neurobiological connections among the structures involved with the processes of fear generation and anxiety associated to the Panic Disorder.

# Índice

<b>Capítulo 1</b>	<b>Introdução.....</b>	<b>1</b>
1.1.	Contexto.....	1
1.2.	Objetivos.....	7
1.3.	Justificativas.....	7
1.4.	Estrutura da Tese.....	8
<b>Capítulo 2</b>	<b>Transtorno do Pânico.....</b>	<b>9</b>
2.1.	Introdução.....	9
2.1.1.	Histórico.....	9
2.1.2.	Epidemiologia e Prevalência.....	10
2.2.	Diagnóstico - DSM-IV .....	11
2.2.1.	Ataque de Pânico.....	11
2.2.2.	Agorafobia.....	14
2.2.3.	Características.....	15
2.2.3.1.	Características Diagnósticas.....	15
2.2.3.2.	Características e Transtornos Associados.....	18
2.3.	Etiologia – Teorias.....	19
2.3.1.1.	Teoria Neuroanatômica.....	19
2.3.1.2.	Teoria Comportamental.....	20
2.3.1.3.	Teoria Psicanalítica.....	21
2.4.	Complicações e Comorbidade.....	22
2.5.	Tipologia dos Ataques de Pânico.....	24
2.6.	Patofisiologia do Pânico.....	26
2.6.1.	Neurobiologia do Transtorno do Pânico.....	26
2.6.2.	Neurotransmissores e Mecanismos no Transtorno Pânico.....	28
2.6.3.	Fisiologia - Mecanismos compartilhados com outras doenças médicas.....	32
2.7.	Circuitos Neurais do Medo e da Ansiedade.....	34
2.7.1.	Teoria da Emoção.....	34
2.7.2.	Estruturas cerebrais envolvidas na formação das emoções.....	35
2.7.3.	O caminho neural do Medo e da Ansiedade.....	40
<b>Capítulo 3</b>	<b>Modelos Explicativos.....</b>	<b>47</b>
3.1.	Considerações Iniciais.....	47
3.2.	A proposta de Windmann (1998).....	47



3.2.1	Considerações Iniciais.....	47
3.2.2	Teorias Psicológicas.....	49
3.2.3	Processo Subconsciente nas Desordens de Ansiedade.....	51
3.2.4	Perspectivas Neurobiológicas do Medo e da Ansiedade.....	52
3.2.5	Teoria do Falso-Alarme no Transtorno do Pânico.....	54
3.2.6	A Dinâmica da Teoria do Falso-Alarme no Transtorno do Pânico.....	56
3.3.	A proposta de Goddard e Charney (1997).....	59
3.3.1.	Considerações Iniciais.....	59
3.3.2.	Neuroanatomia Funcional do Medo e da Ansiedade.....	59
3.3.3.	Modelo Neuronal do Medo e da Ansiedade.....	60
3.3.4.	Resultados de Neuroimagem em pacientes com o Transtorno do Pânico	61
3.3.5.	Neuroquímica do Transtorno.....	61
3.3.5.1.	Norepinefrina.....	61
3.3.5.2.	Serotonina.....	62
3.3.5.3.	Lactato e Dióxido de Carbono.....	63
3.3.5.4.	Benzodiazepínicos e Ácido Gama-Aminobutírico (GABA).....	63
3.3.5.5.	Peptídeos.....	64
3.3.6.	Neurobiologia integrada do Transtorno do Pânico.....	65
3.4.	Considerações.....	67
<b>Capítulo 4</b>	<b>Modelo Integrador.....</b>	<b>68</b>
4.1.	Considerações Iniciais.....	68
4.2.	O Modelo Integrador.....	68
4.3.	O Modelo Integrador com Normalidade.....	71
4.4.	O Modelo Integrador sem Normalidade.....	73
4.5.	Considerações.....	75
<b>Capítulo 5</b>	<b>Modelo Neurocomputacional.....</b>	<b>76</b>
5.1.	Contexto.....	76
5.2.	As Redes SOM (Self Organization Maps).....	76
5.2.1.	A Estrutura On-Center/Off-Surround.....	76
5.2.2.	Mapas Auto-Organizáveis.....	78
5.2.3.	Processo de Aprendizagem.....	79
5.2.4.	Considerações.....	81
5.3.	O Modelo Neurocomputacional.....	82
5.3.1.	Hipóteses consideradas.....	82
5.3.2.	O Modelo Neurocomputacional.....	83

5.3.3. Fase-01 - Treinamento das redes SOM da AMD e do CTX.....	85
5.3.3.1. Treinamento da Rede SOM da AMD.....	86
5.3.3.2. Resultados do Treinamento da rede SOM da AMD.....	87
5.3.3.3. Treinamento da Rede SOM do CTX.....	89
5.3.3.4. Considerações.....	91
5.3.4. Fase-02 - Teste das Redes SOM da AMD e do CTX.....	91
5.3.4.1. Avaliação usando Estímulos Próximos.....	91
5.3.4.2. Avaliação usando Mapas de Risco.....	93
5.3.4.3. Considerações em relação aos mapas de risco.....	95
5.3.5. Fase-03 - Geração da AMD e do CTX patológicos.....	95
5.3.5.1. Geração da AMD patológica.....	96
5.3.5.2. Teste da AMD patológica.....	97
5.3.5.3. Geração do CTX patológico.....	98
5.3.5.4. Teste do CTX patológico.....	99
5.3.5.5. Considerações.....	99
5.3.6. Fase-04 - Geração do Alarme - Neurônios NS <sub>A</sub> e NS <sub>C</sub> .....	100
5.3.6.1. O Modelo de 3 Camadas para a AMD.....	101
5.3.6.2. O Modelo de 3 Camadas para o CTX.....	103
5.3.6.3. Considerações.....	104
5.4. O Processo de Inibição - O Circuito Desinibitório Cortical.....	105
5.4.1. Considerações Iniciais.....	105
5.4.2. O Circuito Desinibitório Cortical.....	106
5.4.3. Avaliação do Circuito Desinibitório Cortical (CDC).....	107
5.4.3.1. Estímulo Perigoso (P) - Acerto da AMD/Acerto do CTX.....	108
5.4.3.2. Estímulo Não Perigoso (NP) - Erro da AMD/Acerto do CTX....	109
5.5. Considerações.....	110
<b>Capítulo 6 Simulações e Análise dos Resultados.....</b>	<b>113</b>
6.1. Simulações – Fase de Treinamento.....	113
6.1.1. Mapas com Alarme - AMD/CTX.....	114
6.1.1.1. Mapas com Alarme da AMD Sadia.....	116
6.1.1.2. Mapas com Alarme da AMD Patológica.....	119
6.1.1.3. Mapas com Alarme - CTX Sadio.....	119
6.1.1.4. Mapas com Alarme - CTX Patológico.....	122
6.1.1.5. Considerações.....	124

6.2. Simulações – Circuito Disinibitório Cortical.....	124
6.2.1. AMD sadia e CTX sadio.....	125
6.2.2. AMD patológica e CTX sadio.....	128
6.2.2.1.CTX não inibe a AMD para estímulos NP.....	129
6.2.2.2.CTX inibe completamente a AMD para estímulos NP.....	130
6.2.2.3.CTX inibe parcialmente a AMD para estímulos NP.....	131
6.3. Considerações.....	132
<b>Capítulo 7 Conclusão e Perspectivas Futuras.....</b>	<b>134</b>
7.1. Conclusão.....	134
7.2. Perspectivas Futuras.....	138
<b>Referências Bibliográficas.....</b>	<b>140</b>
<b>Anexo-A Algoritmo.....</b>	<b>150</b>

# Capítulo 1 - Introdução

## 1.1 Contexto

Nas últimas duas décadas, a mente humana foi o objeto científico que absorveu a maior parte da energia destinada à pesquisa envolvendo a neurociência. Partindo do pressuposto de que o organismo humano tende a preservá-la, em detrimento da parte essencialmente corpórea, estudos relacionados ao conhecimento das funções do cérebro se revelaram essenciais para o entendimento dos chamados transtornos de ansiedade e seus desdobramentos em relação à saúde física e mental. A chave filosófica da ciência neural moderna é a de que todo comportamento é um reflexo da função cerebral e, de acordo com essa visão (que é sustentada pela maioria dos neurobiologistas), a mente representa uma quantidade de funções desempenhadas pelo cérebro (KANDEL, 2000). Assim, as doenças relacionadas com os transtornos mentais ocupam um espaço significativo em várias áreas da ciência, como a Psiquiatria e a Neurofisiologia. Dessa maneira, sabe-se que, a partir do conhecimento do desenvolvimento e funcionamento normal do cérebro, pode-se compreender alterações cerebrais, como no caso de disfunções cognitivas e do comportamento resultante de lesões, doenças ou desenvolvimento anormal do cérebro (COSTA, 2004).

A compreensão da doença mental tem passado por diversas fases na história; entretanto, o conceito como hoje conhecemos e aceitamos emergiu da Psiquiatria e da Psicologia no século XIX. No entanto, os fenômenos - aos quais esse conceito se aplica - são variados, e seu modelo foi baseado nas chamadas doenças orgânicas ou somáticas. Essas desordens mentais podem ser constatadas nas alterações não desejadas de comportamento, observadas no universo dos indivíduos atingidos. De uma maneira geral, indivíduos que carregam esse tipo de identidade negativa recebem da sociedade manifestações explícitas ou dissimuladas de preconceito e hostilidade.

Vale lembrar que as doenças psicossomáticas surgem como consequência de processos psicológicos e mentais defasados das funções somáticas e viscerais. Tais doenças têm como características principais distúrbios de função e lesão em órgãos vitais do corpo, devido ao mau uso e ao efeito degenerativo causado por descontroles de processos mentais. Assim, entende-se como doença psicossomática àquela que é agravada ou desencadeada por fatores emocionais severos e que apresenta alguma alteração orgânica efetivamente constatada. Os distúrbios emocionais têm em sua base

um componente determinante associado à ansiedade e desempenham papel importante na qualidade de vida, com início, recorrência ou agravamento de sintomas, distinguindo-se assim das doenças puramente orgânicas. Esses distúrbios podem se transformar em doenças crônicas ou apresentar um processo cíclico não previsível, além de tendência a associar-se com outros distúrbios (comorbidade).

Na esteira desse pensar, é importante ressaltar que os Transtornos de Ansiedade se apresentam como os de maior prevalência entre os distúrbios mentais, e também os que acarretam maiores gastos em consultas médicas e em consumo de medicamentos. Além do sofrimento psíquico que provocam, promovem sérias repercussões na qualidade de vida dos pacientes bem como significativa deterioração em sua saúde psíquica e física. Normalmente, os Transtornos de Ansiedade não ocorrem isolados, apresentando, assim, altas taxas de comorbidade.

Ademais, o potencial ansioso do ser humano sempre esteve fisiologicamente disponível para ser disparado a partir de estímulos externos que apresentassem qualquer indício de perigo, tendo desempenhado um papel decisivo na preservação da espécie. Tecnicamente, deve-se entender ansiedade como um fenômeno animal que pode nos beneficiar ou prejudicar, dependendo da circunstância ou intensidade, podendo, ainda, se transformar em patológica, na medida que se torna danosa ao funcionamento psíquico (mental) e somático (corporal). A ansiedade é, assim, uma atitude fisiológica normal responsável pela adaptação do organismo às situações de perigo. Subjacente à ansiedade e intrinsecamente relacionado à mesma, encontra-se o sentimento de medo, porção primal e inseparável dessa emoção, cuja presença ativa mecanismos fisiológicos que nos colocam em posição de alerta.

A ansiedade pode, então, ser considerada como uma reação natural que se produz diante de situações nas quais o indivíduo necessitaria de recursos adaptativos extras. Tais situações têm em comum, em geral, uma previsão subjetiva de possíveis conseqüências negativas para o indivíduo. Essa reação supõe a mobilização de um elenco de recursos cognitivos, como a atenção, a percepção, a memória, o pensamento e a linguagem. Igualmente são acionados diferentes recursos fisiológicos, como a ativação do Sistema Nervoso Autônomo (SNA), as atividades motora e glandular e diferentes recursos de conduta, como o estado de alerta e evitação do perigo. Esses recursos estariam disponíveis para o enfrentamento de possíveis conseqüências negativas. Apesar de a ansiedade ser uma emoção natural de caráter essencialmente adaptativo, quando excessiva pode estar na base de muitos processos capazes de gerar doenças.

Em 1936, Hans Selye elaborou o conceito de Síndrome Geral de Adaptação (SGA) como "resposta inespecífica do organismo a qualquer demanda imposta a ele". Selye delimitou três fases do SGA: reação de alarme, resposta aguda à agressão, que se sobrepõe ao conceito de reação de defesa; fase de resistência, quando se expressa a SGA; e exaustão, quando as reservas do organismo se esgotam e ele caminha para a morte. Selye demonstrou que o organismo quando exposto a um esforço desencadeado por um estímulo percebido como ameaçador à homeostase, seja ele, físico, químico, biológico ou mesmo psicossocial, apresenta a tendência de responder de forma uniforme e inespecífica, anatômica e fisiologicamente (GRAEFF, 2003A).

Embora a ansiedade favoreça o desempenho e a adaptação, ela o faz somente até certo ponto, ou seja, até que nosso organismo atinja um máximo de eficiência. A partir de um ponto excedente, a ansiedade, ao invés de contribuir para que o indivíduo se adapte à nova situação, concorrerá exatamente para o contrário, ou seja, para o colapso da capacidade adaptativa (BALLONE, 2002A). O gráfico abaixo exhibe a fase em que a ansiedade trabalha a favor, promovendo a ativação dos mecanismos fisiológicos de defesa necessários ao enfrentamento de uma situação de perigo, e a fase de excesso, em que esses mesmos mecanismos não estarão mais disponíveis, indicando o declínio da capacidade adaptativa do indivíduo.



Figura 1.1: Efeito da Ansiedade na Adaptação (BALLONE, 2002A)

Na espécie humana o conflito – determinado pelo perigo, pela ameaça, pelo desconhecido e pela perspectiva de sofrimento – parece ser um elemento essencial ao desenvolvimento da ansiedade. Em nosso cotidiano perverso – e de uma maneira inconsciente –, estamos expostos a pequenos conflitos, interpessoais ou intrapsíquicos. Elementos estressores geram tensões nas tarefas habituais como: ir e não ir, fazer e não

fazer, querer e não poder, dever e não querer, poder e não dever, assim por diante. Assim, o estoque de motivação fisiológica para a realização da ansiedade existe até em demasia (BALLONE, 2002A).

No entanto, os indivíduos reagem de maneira diferenciada aos desafios apresentados pela vida. Alguns são capazes de superar situações de perda ou de dificuldade extrema sem apresentar uma contrapartida patológica, enquanto outros tendem a desenvolver um processo de transtorno psiquiátrico, quando são submetidos a situações estressantes de menor severidade. Segundo Barlow e Cerny (1999), é necessário a existência de uma vulnerabilidade biológica e uma vulnerabilidade psicológica para a formação de um transtorno de ansiedade. A vulnerabilidade biológica tem como base uma tendência herdada a manifestar ansiedade, não sendo, entretanto determinante em relação ao surgimento da mesma e nem em relação a sua tipologia. Já a vulnerabilidade psicológica, adquirida a partir das relações do indivíduo com o ambiente em que está imerso, está relacionada com a percepção de que a vida é antes de tudo imprevisível. Portanto, se um indivíduo possui o componente biológico herdado geneticamente, e a partir de suas vivências e experiências desenvolve o componente psicológico, ele estará potencialmente propenso a adquirir um transtorno de ansiedade tão logo sejam reunidos os estímulos que funcionam como disparadores para esse transtorno.

A ansiedade pode se manifestar envolvendo os aspectos neuroendócrino, visceral e de consciência. O nível neuroendócrino está relacionado com o efeito de alguns neurotransmissores como a noradrenalina e serotonina. No aspecto visceral, a ansiedade se estabelece através da ativação do Sistema Nervoso Autônomo (SNA) e das reações características de alarme e fuga e luta. Na consciência, a ansiedade se revela através da manifestação de algumas sensações fisiológicas incômodas como sudorese, palpitação e inquietação e, também, através da conscientização de estar nervoso ou amedrontado.

Importante destacar que os padrões individuais de ansiedade têm um espectro amplo. A sintomatologia pode apresentar aspectos cardiovasculares – como palpitações, sudorese ou opressão no peito –, sintomas gastrointestinais como náuseas, vômito, diarreia, ou sensação de vazio no estômago, ou ainda, mal-estar respiratório, predomínio de tensão muscular exagerada do tipo espasmo, torcicolo além de dores lombares. Assim, do ponto de vista psicológico, a ansiedade é capaz não só de monopolizar as

atividades psíquicas, como também de comprometer a atenção, a memória e a interpretação da realidade.

Como mencionado anteriormente, a ansiedade funciona como um elemento catalisador desejável considerando a nossa necessidade fisiológica de adaptação a circunstâncias adversas. Entretanto, quando as respostas a estímulos internos ou externos são inadequadas em intensidade e duração, estamos diante de uma patologia. Um estímulo a um chamado de alarme funcionando de forma continuada e exacerbada, e que promova uma realimentação não desejada favorece o surgimento da ansiedade patológica. Na história da raça humana a manifestação de ansiedade se deslocou de uma posição próxima à do medo, em que o objeto ou situação específica geradores eram reais e delimitados no tempo, para estímulos causados por situações não específicas em que os inimigos são abstratos e na maioria das vezes intangíveis.

A ansiedade passou a ser objeto de distúrbios quando o ser humano colocou-a não a serviço de sua sobrevivência, como fazia antes, mas a serviço de sua existência, com o amplo leque de circunstâncias quantitativas e qualitativas desta existência. A novidade é que só agora estamos dando atenção à quantidade, tipos e efeitos dessa ansiedade sobre o organismo e sobre o psiquismo humanos, de acordo com as concepções da prática clínica, da Medicina Psicossomática e da Psiquiatria (BALLONE,2002B).

Sob o aspecto biológico, a ansiedade apresenta uma maior aderência aos sistemas relacionados com os neurotransmissores: noradrenalina, serotonina e gaba, presentes no Sistema Noradrenérgico, Gabaérgico e Serotoninérgico do Lobo Frontal e no Sistema Límbico. Cabe lembrar que pacientes ansiosos tendem a apresentar uma resposta emocional excessiva a estímulos ambientais e um retardo maior na adaptação de alterações do Sistema Nervoso Autônomo. Essa característica está relacionada à predominância das respostas do Sistema Nervoso Simpático (com liberação de grande quantidade de noradrenalina) em relação ao Sistema Nervoso Parassimpático.

Segundo Kaplan *et al.* (1997), a ansiedade tem uma ocorrência duas vezes maior no sexo feminino e se estima que até 5% da população geral tenha um distúrbio generalizado de ansiedade. As teorias psicossociais sobre a gênese da ansiedade são exaustivamente estudadas, não só pela medicina como também pela Psicologia, pela Sociologia, pela Antropologia e pela Filosofia (BALLONE, 2002B).

Segundo a DSM-IV são classificados com transtornos de ansiedade os seguintes:

- Agorafobia



- Ataque de Pânico
- Transtorno de Pânico Sem Agorafobia
- Transtorno de Pânico Com Agorafobia
- Agorafobia Sem História de Transtorno de Pânico
- Fobia Específica
- Fobia Social
- Transtorno Obsessivo-Compulsivo
- Transtorno de Estresse Pós-Traumático
- Transtorno de Estresse Agudo
- Transtorno de Ansiedade Generalizada
- Transtorno de Ansiedade Devido a uma Condição Médica Geral
- Transtorno de Ansiedade Induzido por Substância
- Transtorno de Ansiedade Sem Outra Especificação.

Entre os transtornos de ansiedade, o Transtorno do Pânico (TP) é o de maior prevalência afetando de 1,5 a 3,5% da população geral. Atinge normalmente indivíduos na faixa etária de 20 a 40 anos e que se encontram na plenitude de sua vida produtiva. Estudos epidemiológicos demonstram que o TP é uma causa significativa de queda da qualidade de vida e do funcionamento social e ocupacional, resultando em aumento do custo econômico para a sociedade com faltas e abandono de trabalho e maior utilização dos serviços de emergência, atendimentos médicos gerais e psiquiátricos.

O Transtorno do Pânico é caracterizado pela ocorrência súbita e inesperada de Ataques de Pânico (AP), que podem ter frequência de vários ataques em um mesmo dia até poucos ataques ao longo de um ano. Os APs são definidos pela DSM-IV como um período de intenso medo ou mal-estar acompanhado de, pelo menos, quatro sintomas somáticos ou cognitivos, como taquicardia, palpitações, tremores, dispnéia, sudorese, sensação de estar sufocado, medo de morrer ou de perder o controle, entre outros (MEZZASALMA *et al.*, 2004).

A deflagração de ataques de pânico parece depender de um limiar biológico. Esse limiar está relacionado a fatores genéticos e ambientais, tanto de desenvolvimento quando ligados ao estilo de vida do indivíduo (BERNIK e MELLO, 2004). Adicionalmente, o Transtorno do Pânico é único distúrbio cuja característica predominante é o ataque recorrente. O TP apresenta alta comorbidade com outras desordens de ansiedade o que dificulta, na maioria das vezes, sua identificação. Vale

lembrar que aproximadamente 50% de pacientes com Transtorno do Pânico têm depressão.

## **1.2 Objetivo**

O objetivo desta pesquisa de doutorado é o de desenvolver um modelo neurocomputacional baseado em uma abordagem integrada para o Transtorno do Pânico. O trabalho está centrado nas idéias propostas nos artigos “Toward an integrated neurobiology of panic disorder” de Goddard e Charney (1997) e no artigo “Panic Disorder From a Monastic Perspective: Integrating Neurobiological and Psychological Approaches” de Windmann (1998).

As teorias existentes procuram explicar o transtorno do pânico de maneira excludente. A dicotomia entre as propostas biológica e psicológica deixa espaço para a elaboração de um modelo teórico, que contemple a simultaneidade dos fatores cognitivos e neurobiológicos envolvidos no processo. O modelo neurocomputacional foi implementado a partir da proposta teórica, utilizando ferramentas computacionais baseadas em redes SOM (*Self Organizing Maps*) (Kohonen, 2001).

Os objetivos específicos incluem:

- utilizar metodologias de redes neuronais como técnicas de inteligência artificial na modelagem de processos neurobiológicos e cognitivos;
- elaborar um modelo reducionista passível de ser implementado computacionalmente;
- criar uma estrutura que reproduza os mecanismos envolvidos na geração da patologia do transtorno e seus respectivos sintomas;
- gerar simulações para corroborar as hipóteses dos modelos teóricos propostos nos artigos mencionados;

O modelo permitirá a geração de simulações, integrando os fatores acima mencionados. As teorias psicológicas e neurofisiológicas serão integradas, permitindo simular efeitos dos agentes causadores do Transtorno do Pânico.

## **1.3 Justificativas**

Com certeza, até por uma questão biológica, podemos dizer que a ansiedade sempre esteve presente na jornada humana. A novidade é que só agora estamos dando

atenção à quantidade, tipos e efeitos dessa ansiedade sobre o organismo e sobre o psiquismo humanos, de acordo com as concepções da prática clínica, da Medicina Psicossomática e da Psiquiatria. Adicionalmente a importância clínica dos Transtornos de Ansiedade é totalmente determinada pela sua enorme prevalência e comorbidade. A manifestação emocional evidenciada não respeita posição sócio-cultural e não guarda também relação com o nível intelectual. Portanto, além da alta prevalência, deve ser levado em consideração o alto custo social determinado pelo transtorno.

Assim, a elaboração de uma proposta teórica e de um modelo explicativo, integrando fatores psicológicos e neurofisiológicos, passível de ser implementado através de um modelo neurocomputacional, pode trazer contribuições para a Neurociência e a Psiquiatria, especificamente. De fato, vários grupos de pesquisa no mundo vêm buscando este modelo integrador atualmente.

#### **1.4 Estrutura da Tese**

Os demais capítulos da tese estão estruturados da forma descrita a seguir.

No segundo capítulo, será apresentado um panorama detalhado do Transtorno do Pânico, explicitando-se as causas, a etiologia e as principais teorias envolvidas, as possíveis complicações e comorbidade, as tipologias dos ataques, bem como a patofisiologia, a neurobiologia e os mecanismos envolvidos no transtorno.

No terceiro capítulo, são apresentados e discutidos em detalhes os dois modelos explicativos propostos por Goddard e Charney (1997) e Windmann (1998). A partir dessa discussão foi escolhida uma proposta reducionista que viabilizou a elaboração do modelo neurocomputacional.

No quarto capítulo será apresentado e formalizado o modelo integrador proposto por Goddard e Charney a partir de uma visão reducionista do transtorno.

No quinto capítulo, será apresentado o modelo neurocomputacional integrador para o transtorno. A estrutura inclui a fase de treinamento das redes SOM da amígdala e do córtex, um modelo de 3 camadas para gerar os sinais de alerta, e o Circuito Desinibitório Cortical necessário para realizar as simulações.

No sexto capítulo, serão apresentadas as simulações e análise dos resultados corroborando as hipóteses do modelo teórico.

No sétimo capítulo são apresentadas as considerações finais do presente trabalho, as contribuições e as propostas para trabalhos futuros.

# Capítulo 2 - Transtorno do Pânico

## 2.1 Introdução

### 2.1.1 Histórico

A origem da palavra "Pânico" é proveniente do grego "Panikon", que tem como significado susto ou pavor repetitivo. Na mitologia grega, o deus Pã, que possuía chifres e pés de bode, provocava horror aos pastores e camponeses com seu aparecimento. Dessa forma, a palavra tem, em nossa língua, o significado de medo ou pavor violento e repetitivo. Em Atenas, teria sido erguido, na Acrópole, um templo ao deus Pã, ao lado da Ágora, praça do mercado onde se reunia a assembléia popular para discutir os problemas da cidade, sendo, daí, derivado o termo agorafobia, usado em psiquiatria, que possui, como significado, o medo de lugares abertos.

O Transtorno do Pânico (TP) é definido como crises recorrentes de forte ansiedade ou medo, acompanhados de sintomas físicos, afetivos e ansiedade antecipatória (medo de ter um novo ataque). As crises de pânico são entendidas como intensas, repentinas e inesperadas provocando sensação de mal estar físico e mental juntamente a um comportamento de fuga do local onde se encontra o indivíduo.

A característica essencial do Transtorno do Pânico é a presença de Ataques de Pânico (AP) recorrentes e inesperados, seguidos por pelo menos um mês de preocupação persistente acerca de ter um outro ataque de pânico, preocupação sobre as possíveis implicações ou conseqüências dos ataques ou uma alteração comportamental significativa relacionada aos mesmos (DSM-IV, 2000).

No Transtorno do Pânico, não existe estímulo externo aparente; os ataques de pânico podem surgir em qualquer hora ou lugar. É um distúrbio de ansiedade, o qual se fundamenta em base orgânica e psicológica. Segundo Freud "angústia é uma forma de esperar o perigo ou preparar-se para ele, ainda que possa ser desconhecido". Com base nessa definição, em 1894, Freud descreveu a Síndrome do Pânico como Neurose de Angústia, que apresenta traços de muita tensão e atividade mental, associados aos sintomas somáticos, como tremores, taquicardia, hiperventilação e vertigens.

O surgimento do Transtorno de Pânico como uma entidade nosológica só ocorreu a partir do DSM-III (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtorno Mental), em 1980. Definiu-se o Transtorno do Pânico como: "o início súbito de uma intensa

preocupação, medo ou terror, freqüentemente associado com sentimentos de catástrofe iminente”, acompanhados de sintomas físicos e afetivos (HELDT, 2002). O reconhecimento pelo DSM-IV de que o ataque de pânico também pode ocorrer fora do Transtorno do Pânico foi uma evolução importante em relação ao diagnóstico (MARSHALL, 1997). Atualmente, o Transtorno do Pânico é classificado pelo DSM-IV (2000) como um Transtorno de Ansiedade (TA).

A reação de pânico é uma reação normal quando existe uma situação que favoreça seu surgimento. No entanto, o pânico passa a ser identificado como patológico e, por isso, ganha o título de Transtorno do Pânico, quando essa mesma reação acontece espontaneamente sem a presença e ação de nenhum agente externo. Nas situações em que a própria vida está ameaçada, o organismo adota algumas medidas adaptativas, como, por exemplo, perdendo o medo de pequenos riscos para se livrar de um perigo maior. Para escapar de um predador voraz, uma pequena gazela é capaz de correr, mesmo estando ferida. Tais manifestações comportamentais estão associadas a alterações neurovegetativas acentuadas, que dão suporte fisiológico ao desempenho das reações de defesa. Assim, a reação de fuga e luta é precedida por um conjunto de ações que ativa o “sistema de resposta neurovegetativa de defesa” proposto por Sathan Hilton em 1970 (GRAEFF, 2004).

Assim, subjacente às alterações comportamentais e neurovegetativas mencionadas, mudanças sensoriais significativas de alto valor adaptativo também estão presentes, como a analgesia induzida pelo medo. O estado de pânico é, portanto, uma reação normal e vantajosa para a autopreservação, quando ocorre a partir de um estímulo real.

### **2.1.2 Epidemiologia e Prevalência**

Estudos epidemiológicos, no mundo inteiro indicam consistentemente que a prevalência do Transtorno do Pânico durante toda a vida (com ou sem Agorafobia) situa-se entre 1,5 e 3,5%. As taxas de prevalência anual estão entre 1 e 2%. Cerca de um terço até metade dos indivíduos diagnosticados com transtorno do pânico em amostras comunitárias também têm Agorafobia, embora uma taxa muito superior de Agorafobia seja encontrada em amostras clínicas (DSM-IV, 2000).

Essas taxas podem ser mais altas, de 3 a 4%, se os critérios para diagnóstico não forem inteiramente preenchidos, ou melhor, se considerarmos as crises parciais e os

quadros de ataques de ansiedade atípicos. As mulheres são mais afetadas do que os homens, tendo aproximadamente o dobro da incidência do transtorno, em particular quando este está associado à agorafobia (KINRYS e WYGANT, 2005).

A idade de início concentra-se em torno dos trinta anos, podendo começar durante a infância ou na velhice. A mulher de 30 anos é o grupo sobre o qual se observa maior incidência desse transtorno. Em sua maioria, as pessoas que sofrem do transtorno estão na faixa etária dos 20 aos 40 anos e se encontram na plenitude da vida profissional. Normalmente, são pessoas extremamente produtivas, costumam assumir grandes responsabilidades e afazeres, são perfeccionistas, muito exigentes consigo mesmas e não costumam aceitar bem erros ou imprevistos. Psicologicamente, constata-se, na maioria dos pacientes portadores do pânico, a existência de conflitos intrapsíquicos. Algumas vezes, nem mesmo os pacientes têm a noção de estarem vivenciando tais conflitos, os quais atuam, nestes casos, mais no nível inconsciente.

Aproximadamente 5% a 8% dos pacientes atendidos em primeiros socorros apresentam transtorno do pânico. Há uma prevalência mais elevada em algumas especialidades de clínicas médicas, como foi observado em pacientes cardíacos (9% a 13%). O TP apresenta também alta comorbidade com outras desordens de ansiedade, aproximadamente 50% de pacientes do pânico têm depressão.

## **2.2 Diagnóstico - DSM-IV**

O Transtorno do Pânico é classificado pelo DSM-IV (2000) como um Transtorno de Ansiedade.

### **2.2.1 Ataque de Pânico**

Um Ataque de Pânico (AP) é representado por um período distinto, no qual há o início súbito de intensa apreensão, temor ou terror, freqüentemente associados com sentimentos de catástrofe iminente. Durante esses ataques, estão presentes sintomas, tais como falta de ar, palpitações, dor ou desconforto torácico, sensação de sufocamento e medo de "ficar louco" ou de perder o controle. Esse período de intenso medo ou desconforto é acompanhado por pelo menos 4 de 13 sintomas somáticos ou cognitivos (Tabela 2.1). O ataque tem um início súbito e aumenta de intensidade rapidamente, atingindo um pico, em geral, em 10 minutos acompanhado por um sentimento de perigo ou catástrofe iminente e um anseio por escapar. Os 13 sintomas somáticos ou cognitivos

são: palpitações, sudorese, tremores ou abalos, sensações de falta de ar ou sufocamento, sensação de asfixia, dor ou desconforto torácico, náusea ou desconforto abdominal, tontura ou vertigem, desrealização ou despersonalização, medo de perder o controle ou de "enlouquecer", medo de morrer, parestesias e calafrios ou ondas de calor.

Os ataques que satisfazem todos os demais critérios, mas têm menos de 4 sintomas somáticos ou cognitivos são chamados de ataques com sintomas limitados. Os indivíduos que buscam os cuidados médicos para Ataques de Pânico inesperados, geralmente, descrevem o medo como intenso e relatam que achavam que estavam prestes a morrer, perder o controle, ter um ataque cardíaco ou acidente vascular encefálico ou "enlouquecer". Eles também citam, geralmente, um desejo urgente de fugir de onde quer que o ataque esteja ocorrendo. Com ataques recorrentes, parte do intenso temor pode dissipar-se.

A falta de ar é um sintoma comum nos ataques de pânico associados com Transtorno de Pânico com e sem Agorafobia. O rubor facial é comum em ataques de pânico ligados a situações relacionadas à ansiedade social e de desempenho. A ansiedade característica de um ataque de pânico pode ser diferenciada da ansiedade generalizada por sua natureza intermitente e quase paroxística e sua gravidade geralmente maior. Os ataques de pânico podem ocorrer em uma variedade de transtornos de ansiedade (por exemplo, Transtorno de Pânico, Fobia Social, Fobia Específica, Transtorno de Estresse Pós-Traumático, Transtorno de Estresse Agudo). Na determinação da importância diagnóstica diferencial de um ataque de pânico, é crucial considerar o contexto no qual ele ocorre.

Existem três tipos característicos de ataques de pânico, com diferentes relacionamentos entre o início do ataque e a presença ou ausência de ativadores situacionais: ataques de pânico inesperados (não evocados), nos quais o início do ataque de pânico não está associado com um ativador situacional (isto é, ocorre espontaneamente, "vindo do nada"); ataques de pânico ligados a situações (evocados), nos quais o ataque de pânico ocorre, quase que invariavelmente, logo após à exposição ou antecipação a um evocador ou ativador situacional (por exemplo, ver uma cobra ou um cão sempre ativa um ataque de pânico imediato); ataques de pânico predispostos pela situação, que tendem mais a ocorrer na exposição ao evocador ou ativador situacional, mas não estão invariavelmente associados ao evocador e não ocorrem necessariamente após a exposição (por exemplo., os ataques tendem mais a ocorrer quando o indivíduo está dirigindo, mas existem momentos em que a pessoa dirige e não

tem um ataque de pânico ou momentos em que o ataque de pânico ocorre após dirigir por meia hora).

A ocorrência de ataques de pânico inesperados é um requisito para o diagnóstico de Transtorno do Pânico (com ou sem Agorafobia). Ataques de Pânico ligados a situações são mais característicos da Fobia Social e Fobia Específica. Os Ataques de Pânico predispostos por situações são especialmente frequentes no transtorno do pânico; entretanto, às vezes, podem ocorrer na Fobia Específica ou Fobia Social.

O diagnóstico diferencial de ataques de pânico é complicado pelo fato de nem sempre existir um relacionamento exclusivo entre o diagnóstico e o tipo de ataque de pânico. Por exemplo, embora o Transtorno do Pânico por definição exija que pelo menos alguns dos ataques de pânico sejam inesperados, os indivíduos com Transtorno de Pânico muitas vezes relatam ataques ligados a situações, particularmente no curso mais tardio do transtorno.

<b>Crítérios para Ataque de Pânico</b>
Um período distinto de intenso temor ou desconforto, no qual quatro (ou mais) dos seguintes sintomas desenvolveram-se abruptamente e alcançaram um pico em 10 minutos:
(1) palpitações ou ritmo cardíaco acelerado (2) sudorese (3) tremores ou abalos (4) sensações de falta de ar ou sufocamento (5) sensações de asfixia (6) dor ou desconforto torácico (7) náusea ou desconforto abdominal (8) sensação de tontura, instabilidade, vertigem ou desmaio (9) desrealização <sup>1</sup> (sensações de irrealidade) ou despersonalização <sup>2</sup> (estar distanciado de si mesmo) (10) medo de perder o controle ou enlouquecer (11) medo de morrer (12) parestesias (anestesia ou sensações de formigamento) (13) calafrios ou ondas de calor

Tabela 2.1 - Crítérios para Ataque de Pânico (adaptada - DSM-IV, 2000)

<sup>1</sup> Desrealização é a sensação de que o mundo ou o ambiente em volta estão diferentes, como se fosse um sonho ou houvesse uma nuvem.

<sup>2</sup> Despersonalização é uma sensação comum nos estados ansiosos que pode surgir mesmo fora dos ataques de pânico. Caracteriza-se por dar a pessoa uma sensação de não ser ela mesma, como se estivesse saindo de dentro do próprio corpo e observando a si mesmo.



### 2.2.2 Agorafobia

A Agorafobia é a ansiedade ou esquiva a locais ou situações das quais poderia ser difícil (ou embaraçoso) escapar ou nas quais o auxílio poderia não estar disponível, no caso de ter um ataque de pânico ou sintomas tipo pânico, por exemplo, medo de ter um ataque súbito de tontura (Tabela 2.2-Critério A). A ansiedade tipicamente leva à esquiva global de uma variedade de situações, que podem incluir: estar sozinho fora de casa ou estar sozinho em casa; estar em meio a uma multidão; viajar de automóvel, ônibus ou avião ou estar em uma ponte ou elevador. Alguns indivíduos são capazes de se expor às situações temidas, mas enfrentam essas experiências com considerável temor. Frequentemente, um indivíduo é mais capaz de enfrentar uma situação temida quando acompanhado por alguém de confiança (Tabela 2.2-Critério B). A esquiva de situações pode prejudicar a capacidade do indivíduo de ir ao trabalho ou realizar atividades cotidianas (por exemplo, fazer compras do dia-a-dia, levar os filhos ao médico). A ansiedade ou esquiva fóbica não é melhor explicada por um outro transtorno mental (Tabela 2.2-Critério C). O diagnóstico diferencial para distinguir entre Agorafobia e Fobia Social, Fobia Específica e Transtorno de Ansiedade de Separação Severo pode ser difícil, uma vez que todas essas condições se caracterizam pela esquiva de situações específicas.

<b>Critérios para Agorafobia</b>
<b>A.</b> Ansiedade acerca de estar em locais ou situações de onde possa ser difícil (ou embaraçoso) escapar ou onde o auxílio pode não estar disponível, na eventualidade de ter um Ataque de Pânico inesperado ou predisposto pela situação ou sintomas tipo pânico. Os temores agorafóbicos tipicamente envolvem agrupamentos característicos de situações, que incluem: estar fora de casa desacompanhado; estar em meio a uma multidão ou permanecer em uma fila; estar em uma ponte; viajar de ônibus, trem ou automóvel.
<b>B.</b> As situações são evitadas (por ex., viagens são restringidas) ou suportadas com acentuado sofrimento ou com ansiedade acerca de ter um Ataque de Pânico ou sintomas tipo pânico, ou exigem companhia.
<b>C.</b> A ansiedade ou esquiva agorafóbica não é melhor explicada por um outro transtorno mental, como Fobia Social (por ex., a esquiva se limita a situações sociais pelo medo do embarço), Fobia Específica (por ex., a esquiva se limita a uma única situação, como elevadores), Transtorno Obsessivo-Compulsivo (por ex., esquiva à sujeira, em alguém com uma obsessão de contaminação), Transtorno de Estresse Pós-Traumático (por ex., esquiva de estímulos associados com um estressor severo) ou Transtorno de Ansiedade de Separação (por ex., esquiva a afastar-se do lar ou de parentes).

Tabela 2.2 - Critérios para Agorafobia - (adaptada DSM-IV, 2000)

A Agorafobia sem História de Transtorno de Pânico (Tabela 2.3) caracteriza-se pela presença de Agorafobia e sintomas tipo pânico sem uma história de Ataques de Pânico inesperados.

<b>Crítérios Diagnósticos para Agorafobia sem história de Transtorno de Pânico</b>
<b>A.</b> Presença de Agorafobia relacionada ao medo de desenvolver sintomas tipo pânico (por exemplo, tontura ou diarreia).
<b>B.</b> Jamais foram satisfeitos os critérios para Transtorno de Pânico.
<b>C.</b> A perturbação não se deve aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (por exemplo., droga de abuso, medicamento) ou de uma condição médica geral.
<b>D.</b> Na presença de uma condição médica geral associada, o medo descrito no Critério A excede claramente aquele em geral associado com a condição.

Tabela 2.3 - Critérios para Agorafobia Sem História de Transtorno de Pânico  
(adaptada DSM-IV, 2000)

### 2.2.3 Características

#### 2.2.3.1 Características Diagnósticas

A característica essencial do Transtorno de Pânico é a presença de ataques de pânico recorrentes e inesperados, seguidos por pelo menos um mês de preocupação persistente acerca de ter um outro ataque de pânico, preocupação acerca das possíveis implicações ou conseqüências dos Ataques de Pânico, ou uma alteração comportamental significativa relacionada aos ataques (Tabela 2.4-Critério A).

Os ataques de pânico não se devem aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (por exemplo, Intoxicação com Cafeína) ou de uma condição médica geral (por exemplo, hipertiroidismo) (Tabela 2.4-Critério C). Finalmente, os ataques de pânico não são melhor explicados por um outro transtorno mental (por exemplo, Fobia Específica ou Social, Transtorno Obsessivo-Compulsivo, Transtorno de Estresse Pós-Traumático ou Transtorno de Ansiedade de Separação) (Tabela 2.4-Critério D). Dependendo de serem satisfeitos também os critérios para Agorafobia, faz-se o diagnóstico de 300.21 Transtorno de Pânico Com Agorafobia (Tabela 2.5) - ou 300.01 Transtorno de Pânico Sem Agorafobia (Tabela 2.4-Critério B).

<b>Critérios Diagnósticos para F40.0 - 300.01 Transtorno de Pânico Sem Agorafobia</b>
<p>A. (1) ou (2):</p> <p>(1) Ataques de Pânico recorrentes e inesperados</p> <p>(2) Pelo menos um dos ataques foi seguido por 1 mês (ou mais) de uma (ou mais) das seguintes características:</p> <p>(a) preocupação persistente acerca de ter ataques adicionais</p> <p>(b) preocupação acerca das implicações do ataque ou suas conseqüências (por ex., perder o controle, ter um ataque cardíaco, "ficar louco")</p> <p>(c) uma alteração comportamental significativa relacionada aos ataques</p>
B. Ausência de Agorafobia
C. Os Ataques de Pânico não se devem aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (por ex., abuso de droga, medicamento) ou de uma condição médica geral (por ex., hipertireoidismo).
D. Os Ataques de Pânico não são melhor explicados por outro transtorno mental, como Fobia Social (por ex., ocorrendo quando da exposição a situações sociais temidas), Fobia Específica (por ex., ocorrendo quando da exposição a uma situação fóbica específica), Transtorno Obsessivo-Compulsivo (por ex., quando da exposição à sujeira, em alguém com uma obsessão de contaminação), Transtorno de Estresse Pós-Traumático (por ex., em resposta a estímulos associados a um estressor severo) ou Transtorno de Ansiedade de Separação (por ex., em resposta a estar afastado do lar ou de parentes queridos).

Tabela 2.4 - Transtorno de Pânico sem Agorafobia (adaptada DSM-IV)

<b>Critérios Diagnósticos para F40.01 - 300.21 Transtorno de Pânico Com Agorafobia</b>
<p>A. (1) e (2)</p> <p>(1) Ataques de Pânico recorrentes e inesperados.</p> <p>(2) Pelo menos um dos ataques foi seguido por 1 mês (ou mais) de uma (ou mais) das seguintes características:</p> <p>(a) preocupação persistente acerca de ter ataques adicionais</p> <p>(b) preocupação acerca das implicações do ataque ou suas conseqüências (por ex., perder o controle, ter um ataque cardíaco, "ficar louco")</p> <p>(c) uma alteração comportamental significativa relacionada aos ataques.</p>
B. Presença de Agorafobia
C. Os Ataques de Pânico não se devem aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (por ex., abuso de droga, medicamento) ou de uma condição médica geral (por ex., hipertireoidismo).
D. Os Ataques de Pânico não são melhor explicados por outro transtorno mental, como Fobia Social (por ex., ocorrendo quando da exposição a situações sociais temidas), Fobia Específica (por ex., quando da exposição a uma situação fóbica específica), Transtorno Obsessivo-Compulsivo (quando da exposição à sujeira, em alguém com uma obsessão de contaminação), Transtorno de Estresse Pós-Traumático (por ex., em resposta a estímulos associados a um estressor severo) ou Transtorno de Ansiedade de Separação (por ex., em resposta a estar afastado do lar ou de parentes queridos).

Tabela 2.5 - Transtorno de Pânico com Agorafobia (adaptada - DSM-IV, 2000)

Um ataque de pânico inesperado (espontâneo, não evocado) é definido como aquele que não está associado a um ativador situacional (isto é, ocorre "vindo do nada"). Pelo menos dois ataques de pânico inesperados são necessários para o diagnóstico, mas a maioria dos indivíduos tem um número consideravelmente maior de ataques. Os indivíduos com transtorno de pânico, com frequência, também têm ataques de pânico predispostos por situações (isto é, aqueles mais propensos a ocorrer em, mas não invariavelmente associados com, exposição a um ativador situacional). Ataques ligados a situações (isto é, aqueles que ocorrem quase que invariável e imediatamente na exposição a um ativador situacional) podem ocorrer, mas são menos comuns. A frequência e a gravidade dos ataques de pânico variam amplamente. Por exemplo, alguns indivíduos têm ataques moderadamente frequentes (por exemplo, 1 vez por semana) que ocorrem regularmente, por meses seguidos. Outros citam surtos breves de ataques mais frequentes (por ex., diariamente por uma semana), separados por semanas ou meses sem quaisquer ataques ou com ataques menos frequentes (por ex. dois por mês) durante muitos anos. Os ataques com sintomas limitados (isto é, ataques idênticos a ataques de pânico "completos", exceto pelo fato de que o medo e ansiedade súbitos são acompanhados por menos de 4 dos 13 sintomas adicionais) são muito comuns em indivíduos com transtorno de pânico.

Embora a distinção entre ataques de pânico completos e ataques com sintomas limitados seja um tanto arbitrária, os ataques de pânico completos estão associados com maior morbidade. A maior parte dos indivíduos que têm ataques com sintomas limitados teve ataques de pânico completos em algum momento durante o curso do transtorno. Os indivíduos com transtorno de pânico apresentam, caracteristicamente, preocupações acerca das implicações ou conseqüências dos ataques de pânico. Alguns temem que os ataques indiquem a presença de uma doença não diagnosticada e ameaçadora à vida (por exemplo, cardiopatia, transtorno convulsivo). Apesar de repetidos exames e garantias médicas, eles podem permanecer temerosos e não se convencer de que não têm uma doença ameaçadora à vida. Os ataques são percebidos como uma indicação de que estão "ficando loucos" ou perdendo o controle, ou de que são emocionalmente fracos.

Alguns indivíduos com ataques de pânico recorrentes mudam significativamente seu comportamento (por ex., demite-se do emprego) em resposta aos ataques, mas negam o medo de terem um outro ataque ou preocupações acerca das conseqüências de seus ataques de pânico. As preocupações acerca do próximo ataque ou suas implicações

freqüentemente estão associadas com o desenvolvimento de um comportamento de esquiva que pode satisfazer os critérios para Agorafobia, diagnosticando-se, neste caso, um Transtorno de Pânico Com Agorafobia.

### **2.2.3.2 Características e Transtornos Associados**

Além da preocupação com os ataques de pânico e suas implicações, muitos indivíduos com transtorno de pânico também relatam sentimentos constantes ou intermitentes de ansiedade não focalizada sobre qualquer situação ou evento específico. Outros se tornam excessivamente apreensivos acerca do resultado de atividades e experiências rotineiras, particularmente aquelas relacionadas à saúde ou separação de pessoas queridas. Por exemplo, os indivíduos com transtorno de pânico freqüentemente prevêm um resultado catastrófico a partir de um leve sintoma físico ou efeito colateral de medicamento (por exemplo, pensar que uma dor de cabeça indica um tumor cerebral ou uma crise hipertensiva). Estes indivíduos também toleram menos os efeitos colaterais de medicamentos e, em geral precisam de contínuo reassuramento, a fim de tomarem os medicamentos. Em indivíduos cujo transtorno de pânico não foi tratado ou foi diagnosticado incorretamente, a crença de terem uma doença ameaçadora à vida não detectada pode levar a uma ansiedade debilitante e crônica e a excessivas consultas médicas. Este padrão pode ser perturbador tanto do ponto de vista emocional quanto financeiro. Em alguns casos, a perda ou o rompimento de relacionamentos interpessoais importantes (por exemplo, sair da casa paterna para viver sozinho, divórcio) estão associados com o início ou exacerbação do transtorno de pânico.

A desmoralização é uma conseqüência comum, com muitos indivíduos sentindo-se desencorajados, envergonhados e infelizes sobre as dificuldades em levar avante suas rotinas habituais. Eles freqüentemente atribuem seu problema a uma falta de "força" ou de "caráter". Essa desmoralização pode generalizar-se para áreas além dos problemas específicos relacionados ao pânico. Os indivíduos podem ausentar-se com freqüência do trabalho ou da escola, para ir em busca de médicos e salas de emergência, o que pode levar ao desemprego ou abandono da escola.

O Transtorno Depressivo Maior ocorre com freqüência (50-65%) em indivíduos com Transtorno de Pânico. Em aproximadamente um terço das pessoas com ambos os transtornos, a depressão precede o início do transtorno de pânico. Nos dois terços restantes, a depressão ocorre ao mesmo tempo ou após o início do transtorno de pânico.

Um subconjunto de indivíduos (alguns dos quais podem desenvolver como consequência um Transtorno Relacionado à Substância) trata sua ansiedade com álcool ou medicamentos. A comorbidade com outros Transtornos de Ansiedade também é comum, especialmente em contextos clínicos e em indivíduos com Agorafobia mais severa (Fobia Social tem sido relatada em 15-30% dos indivíduos com Transtorno de Pânico; Transtorno Obsessivo-Compulsivo, em 8-10%; Fobia Específica, em 10-20%; e Transtorno de Ansiedade Generalizada, em 25%). O Transtorno de Ansiedade de Separação na Infância tem sido associado com este transtorno.

## **2.3 Etiologia - Teorias**

A etiologia do Transtorno do Pânico é, provavelmente, multifatorial, incluindo fatores genéticos, biológicos, cognitivo-comportamentais e psicossociais que contribuem para o aparecimento de sintomas de ansiedade, muitas vezes, durante a infância, e com manifestações variáveis durante o ciclo vital (MANFRO, 2002).

Embora uma série de autores defenda a hipótese de que o surgimento desse transtorno depende de processos mentais (cognitivos) que podem vulnerabilizar o indivíduo para uma primeira crise ou para a recidiva de crises anteriores, estudos genéticos apontam para o fato de que até 70% da variância (chance de surgimento do fenômeno) depende de fatores herdados. Estudos em familiares de primeiro grau de pacientes com TP apontam para um risco de morbidade provável de 7,7% a 20,5%, contra 0% a 4,2% dos grupos de controle. Entretanto, fatores genéticos não são suficientes para a eclosão do transtorno, uma vez que a concordância para o diagnóstico de TP em gêmeos monozigóticos é de 55% (BERNIK, 2004).

Assim, vários fatores têm sido implicados na etiologia do Transtorno do Pânico: biológicos, genéticos, psicológicos, cognitivos e ambientais (GODDARD e CHARNEY, 1997). A seguir serão vistas as principais teorias envolvidas nas hipóteses causais.

### **2.3.1 Teoria Neuroanatômica**

Diversas evidências sugerem que o *locus coeruleus* (LC) está envolvido em funções complexas como aprendizado, memória, estresse e extinção de comportamentos, principalmente, pelo seu papel no processamento de múltiplas

aferências sensoriais, em especial no que diz respeito ao significado do estímulo (BALLENGER,1989).

O *locus coeruleus* possui cerca de 50% dos neurônios noradrenérgicos do Sistema Nervoso Central (SNC), e é responsável pela produção de até 70% de toda a noradrenalina cerebral. É ele também que provê a principal inervação noradrenérgica para os córtices cerebral e cerebelar, para o sistema límbico, tronco cerebral e várias regiões da medula. Também recebe aferências de quase todas as áreas do Sistema Nervoso Central (MACIEL, 1993 ; GORMAN *et al.*, 2000).

Adicionalmente, sua estimulação produz quase todas as reações fisiológicas e autonômicas do pânico. O LC se conecta ao nervo vago, que se estende às regiões do tórax e do abdômen, podendo explicar a origem do mal-estar abdominal, sensação de sufocação e taquicardia, que são freqüentes nas crises de pânico. O LC está situado na ponte, que possui também amplas conexões com o Sistema Límbico (SL), onde estão localizadas as reações de medo e ansiedade. Além disso, a ponte é caracterizada por estar fora da área onde se pode exercer influência voluntária como no córtex, o que poderia explicar a origem inesperada e incontrolável das crises (MACIEL, 1993).

Apesar de a estimulação do LC levar a um comportamento de medo ou ansiedade, e sua lesão, seja anatômica ou funcional, levar a uma outra situação desse comportamento, principalmente em situações de grupo em estudos com animais, deve-se lembrar que os efeitos tidos como mediados por neurônios noradrenérgicos podem ser o resultado da alteração de outros sistemas neurotransmissores no cérebro. Em todo caso, os dados anatômicos e funcionais ressaltam a importância do LC em qualquer modelo neuroanatômico do TP pela sua localização e abrangência única de conexões (MACIEL, 1993 ; GORMAN *et al.*, 2000).

### **2.3.2 Teoria Comportamental**

A abordagem cognitivo-comportamental dos quadros de ansiedade nos fornece um outro modelo etiopatogênico interessante na tentativa de revolver o debate em curso. Os autores dessa orientação teórica adotam uma abordagem empírica dos fenômenos psicológicos e psicopatológicos, com ênfase na metodologia experimental. Partem do pressuposto que os processos de pensamento filtram e organizam as percepções e sua interação com os comportamentos motor e verbal (MACIEL, 1993).

Vários princípios comportamentais estão envolvidos no desenvolvimento do pânico: o condicionamento clássico, o princípio do medo do medo, a teoria da interpretação catastrófica e a sensibilidade à ansiedade (CASEY *et al.*, 2004).

Segundo Clark (*Apud Casey et al.*, 2004), os Ataques de Pânico são o resultado de interpretações cognitivas erradas de certas sensações corporais. Essas sensações (palpitações, falta de ar, vertigem, etc.) estariam relacionadas com respostas a um estado de ansiedade normal do indivíduo; entretanto, poderiam também ser causadas por eventos rotineiros (por exemplo, exercício físico) ou até mesmo por outros estados emocionais (por exemplo, excitação, raiva e felicidade) não relacionados com ansiedade. Porém, por um defeito de interpretação cognitiva, o indivíduo passa a perceber essas sensações, essencialmente benignas e normais, como evidência de perigo iminente (teoria da interpretação catastrófica).

No princípio do condicionamento clássico, o paciente desenvolve o medo a partir de um determinado estímulo e, sempre que é novamente exposto a esse estímulo, a recordação de medo é evocada, fazendo com que o mesmo associe a idéia do medo ao local onde se encontra.

### **2.3.3 Teoria Psicanalítica**

A teoria psicanalítica afirma que as crises de pânico decorrem do escape de processos mentais inconscientes até então reprimidos. O modelo de Neurose de Angústia elaborado por Freud apontava para um aumento da quantidade de energia no interior do aparelho psíquico, que se traduziria diretamente em angústia ou na forma de uma excitabilidade generalizada carregada de expectativa ansiosa ou na forma de acessos de angústia. A base teórica dessa hipótese repousa na idéia de que quando existe no inconsciente um processo como uma idéia, um desejo, ou uma emoção com o qual o indivíduo não consegue lidar, as estruturas mentais trabalham de forma a manter esse processo fora da consciência do indivíduo. O surgimento da angústia se dá pela incapacidade do cérebro de realizar uma elaboração psíquica dessa quantidade de energia. Entretanto, quando esse processo é muito intenso ou quando os mecanismos de defesa enfraquecem, os elementos reprimidos podem surgir de maneira desautorizada na consciência do indivíduo por meio da crise de pânico. A mente, nesse caso, trabalha no sentido de mascarar a crise de tal forma que o indivíduo continue sem perceber conscientemente o que de fato está acontecendo.



Assim, se essa energia psíquica está recheada de sentimentos negativos ou desejos proibidos, a estrutura mental do indivíduo trabalha no sentido de mantê-los longe da consciência e reprimidos. No entanto, se apesar do esforço esses elementos negativos conseguem ultrapassar esses bloqueios, o aparato mental os transforma em outra imagem, podendo ser uma crise de pânico. Uma vez que o equilíbrio mental foi ameaçado o funcionamento mental inconsciente transforma o conteúdo da repressão numa crise de pânico (MACIEL, 1993).

## 2.4 Complicações e Comorbidade

Na maioria das vezes, a ansiedade antecipada de ter outro ataque conduz a agorafobia, uma condição relacionada freqüente. Embora agorafobia seja a complicação mais comum do Transtorno do Pânico, a comorbidade existe com outras condições. Em seu trabalho, Dick *et al.* (1994) achou que aproximadamente 90% de pacientes com TP também apresentaram sintomas para pelo menos uma outra diagnose psiquiátrica. Esse resultado é semelhante a outro estudo realizado por Chignon e Lépine (1993), em que apenas 6,8% da amostra de pacientes com TP apresentam os sintomas isolados definidos na DSM-IV, enquanto 31% apresentaram dois, 29,1% três e 33% quatro ou mais. Pacientes com TP são mais propensos à outra desordem de ansiedade que a população em geral. Já Katon *et al.* (1986) reivindica que os pacientes com TP ou ataques de pânico ocasionais têm risco mais alto para desenvolverem fobias múltiplas. Ainda no mesmo estudo Dick *et al.* (1994) descobriu que 44% de pacientes com TP sofrem de fobias. De acordo com Mellman e Uhde (1987), aproximadamente 27% de pacientes com TP satisfazem as exigências diagnósticas para Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC).

Vários estudos sugeriram que um número grande de pacientes com estresse pós-traumático possui uma diagnose simultânea de TP, ou tenha experimentado ataques de pânico ocasionais (MCFARLANE e PAPAY, 1992; FIERMAN *et al.*, 1993). Outros estudos sugerem que parece haver também uma conexão entre TP e a Síndrome de Intestino Irritável. Quando comparados a um grupo sem nenhuma diagnose psiquiátrica, os pacientes com TP apresentaram mais sintomas de problemas gastrointestinais (LYDIARD *et al.*, 1994). Também são maiores os riscos de desenvolver uma desordem depressiva entre pacientes de TP comparado à população geral (KATON, *et al.* 1986). Autores como Lepine *et al.* (1993) e Shelton *et al.* (1993) acharam que 53% e 41%,

respectivamente, de pacientes com TP, nas amostras consideradas, registraram crises de depressão durante a vida. Alguns estudos sugerem uma comorbidade até mais alta (de 63% a 73%) com crises de depressão.

Pacientes com TP também tendem a buscar alívio da ansiedade no álcool, drogas e medicamentos prescritos e não prescritos (COWLEY, 1992). Em outro artigo, Lépine *et al.* (1993) informaram que 31% de pacientes com TP tiveram diagnose de álcool ou abuso de outra substância. Estimativas até mais altas de prevalência foram encontradas por Dick *et al.* (1994), que encontraram dependência de álcool em 54% e dependência de droga em 43% em uma amostra de pacientes com TP.

Da mesma maneira, no estudo de Chignon e Lépine (1993), em pacientes com TP, foram diagnosticados 24,3% com abuso de álcool e 8,7% deles como sendo dependentes de álcool. Igualmente, 26,2% destes pacientes informaram abuso de benzodiazepinas e 16,5% abusam de outros medicamentos. Além disso, parece haver uma expectativa de vida mais baixa entre pacientes com TP, devido a um aumento no risco de desenvolver alguma doença cardiovascular ou comportamento suicida, embora a evidência não seja sempre consistente (CORYELL, 1988; NOYES, 1991). De acordo com vários estudos, há uma incidência maior de hipertensão arterial entre pacientes com TP, colocando esses pacientes na faixa de risco para doenças cardiovasculares (PATUTTI, 2004).

Vários estudos indicam um risco muito mais acentuado para comportamento suicida em pacientes com Transtorno do Pânico. Resultados de um estudo em mais de 18.000 adultos mostram que aqueles pacientes com TP tentaram mais vezes o suicídio que os portadores de outras desordens psiquiátricas (relação de **2.6/1**) (WEISSMAN *et al.*, 1989). Nesse estudo, 20% de pacientes com Transtorno do Pânico já tinham feito uma tentativa suicida. Esse percentual cai para 12% em pessoas que tiveram Ataques de Pânico, mas não Transtorno do Pânico, 15% em pacientes com depressão e 2% na população em geral. Ainda nos estudos de Lépine *et al.* (1993), vale registrar que 42% de pacientes com TP tiveram uma história de tentativa de suicídio, porém, esses pacientes suicidas teriam tido um episódio de depressão ou abuso de droga anteriormente. Em sua maioria eram mulheres, separadas ou viúvas.

Por outro lado, BECK *et al.* (1991) encontrou em seu estudo que dos 78 pacientes com TP todos tinham agorafobia, mas apenas um tentara suicídio, comparado com 7% de pacientes com desordens de humor. Resultados semelhantes foram obtidos por Friedman *et al.* (1992), que encontraram tentativas de suicídio em apenas 2% de

pacientes com TP, considerando que 25% dos pacientes com TP e comorbidade de desordem de personalidade incerta tentaram suicídio. Esses autores sugerem que, embora a maioria de pacientes com TP pense em morte, uma distinção cuidadosa deve ser feita ao se identificar clinicamente o ideal suicida.

Apesar das inconsistências, existe consenso entre os pesquisadores em relação aos fatores que aumentam o risco de tentativas suicidas em pacientes de TP. Em geral, comorbidade com depressão, uso de álcool e medicamentos e desordem de personalidade levam a um aumento considerável na probabilidade de uma tentativa de suicídio (NOYES, 1991; RUDD *et al.*, 1993). Existe também uma associação entre doenças das vias respiratórias e Transtorno do Pânico (ISOLAN *et al.* 2001). Uma prevalência de 47% de doenças das vias respiratórias em pacientes de TP foi diagnosticada. Quando comparada a pacientes com TOC e desordem alimentar, esse percentual cai para 13% (ZANDBERGEN *et al.*,1991).

As possíveis complicações do TP são numerosas e freqüentes, sempre resultando em uma percepção negativa de saúde física e psicológica. Pacientes com TP freqüentemente interpretam mal seus sintomas, imaginando os mesmos como sinais de alguma doença física, o que resulta em um processo de alta somatização (KATO *et al.*,1986). Dados do ECA (*Epidemiologic Catchment Area* 1980-1985) indicam que pacientes com TP cuidam menos de sua saúde física e emocional do que pessoas sem diagnose psiquiátrica. Como resultado, os custos socioeconômicos e psicológicos do TP são consideráveis.

## **2.5 Tipologia dos Ataques de Pânico**

Diversos subtipos de ataques do pânico foram propostos, incluindo cardíaco/cardiovascular, cognitivo, desrealização, tontura, gastrointestinal, e respiratório. Um outro método analisa o pânico com base na presença ou na ausência da agorafobia, que é atualmente o paradigma no DSM-IV. Outros investigadores distinguem os tipos de pânico baseados no fato do início dos ataques ser espontâneo ou causado.

A pesquisa realizada por Craske *et al.* (1991) trabalha com a hipótese de que ataques do pânico não previstos estão associados com os níveis mais elevados do estresse geral, quando comparados com os ataques preditos do pânico. Diferenciar-se entre tipos de ataques do pânico pode conduzir a ações mais apropriadas e mais

específicas no tratamento, tais como a predição de ataques e algumas intervenções mais específicas, como a restauração de níveis do dióxido de carbono nos indivíduos com o pânico clássico e respiratório. Fatores exógenos numerosos (caféina, pseudoefedrina, maconha), que podem causar ou aumentar a frequência ou a intensidade dos ataques do pânico foram identificados. Por causa dos efeitos realçados desses agentes, os pacientes com o transtorno devem estar cientes dos seus efeitos e serem incentivados a evitá-los.

De acordo com Kinrys e Wygant (2005), há diferenças significativas de gênero no Transtorno do Pânico. As mulheres têm uma probabilidade duas vezes maior que os homens de desenvolver o transtorno, e os muitos peritos concordam que o curso clínico para mulheres é mais danoso que nos homens. Yonkers (*Apud* KINRYS e WYGANT, 2005) analisou as taxas de remissão e de retorno do sintoma nos pacientes masculinos e femininos para determinar se as diferenças entre sexos ocorrem para esses resultados. Usando dados longitudinais do Programa de Pesquisa das Desordens de Ansiedade de Harvard/Brown, encontrou que as mulheres eram mais prováveis do que homens a desenvolver o transtorno do pânico com agorafobia (85% contra 75%, respectivamente). Por outro lado, as taxas de remissão para o transtorno do pânico observado em 5 anos eram similares (39%) entre homens e mulheres, sem correlação com a presença ou a ausência de agorafobia. Em um período de 6 meses, entre aqueles com remissão, as mulheres apresentaram mais sintomas (25%) que os homens (15%) e durante o período seguinte as mulheres experimentaram um retorno mais elevado de sintomas do pânico do que os homens (82% contra 51%, respectivamente). Diversos fatores, tais como uma vulnerabilidade genética, efeitos do ciclo-menstrual, gravidez e alguns efeitos genéticos mais graves do pós-parto (atribuídos possivelmente à diminuição do metabolismo do progesterona), podem contribuir para as diferenças do gênero observadas no transtorno do pânico. Em outro estudo, Sheikh *et al.* (2002) encontrara que um número significativamente maior de mulheres do que homens apresentou sintomas de respiração ofegante, desmaios e a sensação de falta de ar durante Ataques do Pânico. Estudos preliminares sugerem que uma diferença na resposta fisiológica ao CO<sub>2</sub> e uma sensibilidade maior ao CO<sub>2</sub> nas mulheres podem contribuir para o aumento dos sintomas respiratórios. As mulheres também apresentam um limiar mais baixo para ataques do pânico durante estados hipóxico e hipercapnia, sugerindo assim que as mesmas têm um sistema de alarme falso para sufocação mais sensível que o dos homens.

## 2.6 Patofisiologia do Pânico

### 2.6.1 Neurobiologia do Transtorno do Pânico

Do ponto de vista histórico, o estudo da neurobiologia do medo e da ansiedade se inicia nos relatos de Darwin sobre o caráter evolutivo do comportamento emocional no homem. Seus trabalhos, na segunda metade do século XIX, indicavam que o estudo do comportamento de outros animais era o caminho para a compreensão das emoções no homem (BRANDÃO *et al.*, 2003). Segundo Darwin em seu livro “*The expression of emotion in man and animals - 1872*”, o comportamento emocional é fruto da evolução biológica. Isso significa que as características psicológicas do organismo, assim como as físicas, estão sujeitas à seleção natural, e segundo a abordagem evolutiva, a ansiedade teria suas raízes nas estratégias de defesa dos mamíferos (GRAEFF, 2004).

Segundo Gorman *et al.* (2000), parece existir uma considerável semelhança entre as conseqüências fisiológicas e de comportamento de resposta para um estímulo de medo condicionado e um ataque de pânico. Em animais, essas respostas são mediadas por uma "rede de medo" no cérebro, que é centrado na amígdala e envolve sua interação com o hipocampo e córtex pré-frontal mediano. As projeções da amígdala para o hipotálamo e outros locais do cérebro explicam muitos dos sinais observados de respostas de medo condicionadas, e especula-se que uma rede semelhante é envolvida em transtorno de pânico.

Provavelmente, no córtex cerebral, há um local responsável pela tomada de consciência das emoções. Simultaneamente a essa tomada de consciência, o organismo responde com alterações orgânicas compatíveis. Essas alterações são geradas pelo Sistema Nervoso Autônomo (SNA) ou Vegetativo e por isso são chamadas de respostas autonômicas (BALLONE, 2002C).

Para que essas respostas autonômicas ocorram, sejam elas endócrinas, vegetativas (palpitação, sudorese, etc), sejam elas motoras, é necessário que um comando neurológico seja acionado a partir de uma circuitaria subcortical do Sistema Nervoso Central (SNC), que envolve elementos como a amígdala e o hipotálamo. Essas respostas fisiológicas são relevantes, na medida que permitem ao organismo a adaptação necessária para responder as eventuais causas geradoras do estado emocional vigente.

Durante muito tempo, acreditou-se que os fenômenos emocionais estariam relacionados com quase todas as áreas do cérebro. Por meio de pesquisas no

Departamento de Fisiologia da Universidade de Zurique, Robert Hess demonstrou que esses fenômenos estão relacionados com áreas específicas do cérebro, em particular com o Sistema Límbico (SL), considerado o centro das emoções. A primeira referência ao termo límbico foi feita em 1878 pelo neurologista francês Paul Broca. Observando a superfície medial do cérebro dos mamíferos, Broca notou que existe uma região constituída por núcleos de células cinzentas (neurônios), à qual ele deu o nome de lobo límbico (do latim *limbus* - círculo, anel, em torno de), pelo fato dela formar uma espécie de borda ao redor do tronco encefálico.

Esse conjunto de estruturas, denominado mais tarde de Sistema Límbico, aparece na escala filogenética a partir dos mamíferos inferiores. É o SL que comanda certos comportamentos necessários à sobrevivência de todos os mamíferos, cria e modula funções mais específicas, as quais permitem ao animal distinguir entre o que lhe agrada ou desagrada. Nele se desenvolvem funções afetivas, como a que induz as fêmeas a cuidarem atentamente de suas crias ou a que promove a tendência desses animais a desenvolverem comportamentos lúdicos (BALLONE, 2002C).

Esse sistema forma um conjunto de estruturas corticais e subcorticais, e a parte dessa circuitaria responsável pela interpretação e expressão das emoções é conhecida como circuito de Papez. Entre as principais estruturas que formam o SL estão: hipotálamo, tálamo, amígdala, hipocampo e o córtex pré-frontal (Figura 2.1).

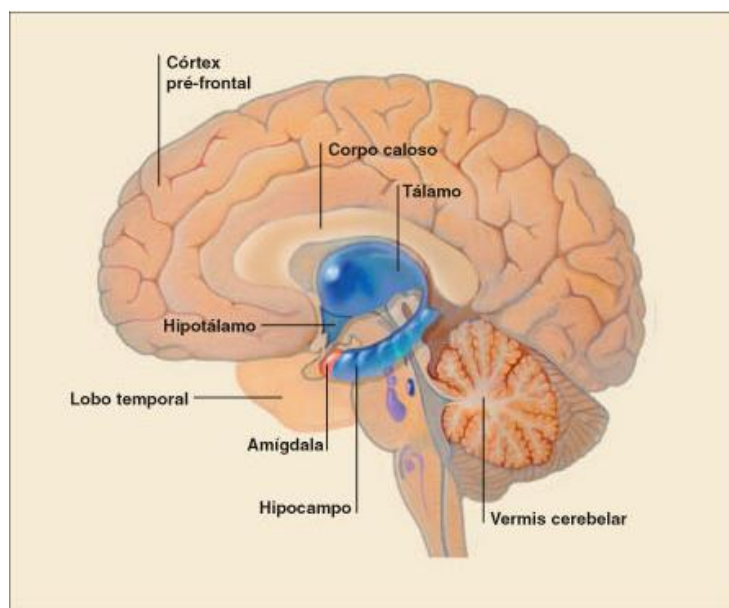


Figura 2.1- O Sistema Límbico (Carol Donner-The Magic Anatomy Book,1986)

O sistema autônomo e o neuroendócrino de respostas de comportamento ativadas por estímulos de medo, são processos complicados. A amígdala que fica situada no lóbulo temporal é o agente que exerce o papel principal nestas respostas biológicas. Ela é responsável por receber e processar estímulos de medo de outros centros de cérebro e sintetizar esta informação em uma interpretação global de estímulos de medo. A estrutura cerebral e o tálamo sensorial entregam estímulos à amígdala, que, em troca, gera uma resposta imediata a esses estímulos. Regiões corticais do cérebro também são envolvidas nesse processo, elas têm projeções da amígdala que ajudam no processo e avaliação da informação enviada do tálamo sensorial. Em outras palavras, o aferente cortical ajuda a amígdala a determinar se os estímulos ameaçadores potenciais são verdadeiramente uma ameaça. Essa interpretação de estímulos está fortemente carregada por um comportamento condicionado de experiência passada. Uma vez que os estímulos são recebidos e processados pela amígdala, mensagens resultantes do processo são enviadas por vários caminhos aferentes para: (1) o *locus coeruleus* - que é responsável por aumentar o nível adrenérgico global para ameaça percebida e subseqüentes aumentos na pressão sanguínea, batida cardíaca, e comportamento de resposta defensivo; (2) a *materia cinza periaquedutal* (MCP) - que é responsável por comportamentos defensivos e de rigidez do corpo (postura); (3) o *núcleo para-ventricular hipotalâmico* - que é responsável por ativar o eixo hipotalâmico-pituitária-adrenal (HPA); (4) o *núcleo lateral hipotalâmico* - que é responsável por ativar o sistema nervoso simpático; e (5) o *núcleo parabraquial* - que é responsável por um aumento da respiração.

### **2.6.2 Neurotransmissores e Mecanismos no Transtorno Pânico**

Os neurônios que compõem o Sistema Nervoso Central (SNC) comunicam-se por meio de substâncias químicas, liberadas de terminais nervosos no espaço extracelular pelo impulso nervoso. A partir daí, suas moléculas podem estimular receptadores, situados no neurônio adjacente ou no próprio neurônio que as liberou (auto-receptadores) e, por essa razão, essas substâncias são chamadas de neurotransmissores. Evidências pré-clínicas indicam que os medicamentos utilizados no tratamento dos transtornos de ansiedade atuam, primariamente, em um ou mais passos do processo de neurotransmissão. Como consequência, as hipóteses sobre a participação de diferentes neurotransmissores na ansiedade derivam, sobretudo, de pesquisas

voltadas ao estudo do mecanismo de ação desses medicamentos (GRAEFF, 2004). Assim, é fundamental considerar a ação de neurotransmissores em medicamentos que poderiam atuar ao nível do núcleo central da amígdala e suas projeções, reduzindo a severidade e a frequência de ataques de pânico (GORMAN *et al.*, 2000).

A 5-hidroxitriptamina (5-HT) ou serotonina, o ácido gama( $\gamma$ )-aminobutírico (GABA) e o CRF (corticotropin-releasing factor) são 3 dos neurotransmissores primários teoricamente envolvidos na patogênese do transtorno do pânico (GRAEFF, 2005; BERNIK e MELLO, 2004; MARON e SHLIK, 2006). Entender a função destes neurotransmissores primários no TP pode ser útil para discutir a atividade relativa aos mecanismos de ação de medicamentos em que esses neurotransmissores são utilizados.

## **SEROTONINA**

O tratamento farmacológico dos transtornos de ansiedade tem sido realizado desde a década de 1990 por meio de medicamentos que afetam, primariamente, a neurotransmissão mediada pela serotonina (5-HT), sobretudo, os inibidores de recaptação de 5-HT (GRAEFF, 2004).

As primeiras evidências sobre o envolvimento da serotonina na ansiedade foram obtidas em animais de laboratório submetidos a testes de conflito. Nesse modelo animal de ansiedade, um dado comportamento é ao mesmo tempo recompensado e punido, gerando um conflito do tipo aproximação versus esquiva (GRAEFF, 2003B).

Os resultados obtidos a partir desses testes de conflito indicam que a 5-HT aumenta a ansiedade, enquanto que a estimulação aversiva da matéria cinzenta periaquedutal (MCP) do mesencéfalo aponta para um papel ansiolítico, comprovando a hipótese de que a serotonina seria ansiogênica no prosencéfalo; porém, o mesmo não se deu quanto à MCP. Para resolver essa contradição, sugeriu-se que os estados emocionais determinados pelos dois paradigmas sejam diferentes. Testes de conflito gerariam ansiedade antecipatória, enquanto que a estimulação da MCP produziria medo de perigo iminente. Clinicamente, o primeiro estado estaria relacionado com o Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) e o segundo, com o transtorno do pânico. Assim sendo, supõe-se que a serotonina 5-HT facilita a ansiedade, porém inibe o pânico (GRAEFF, 2003B).



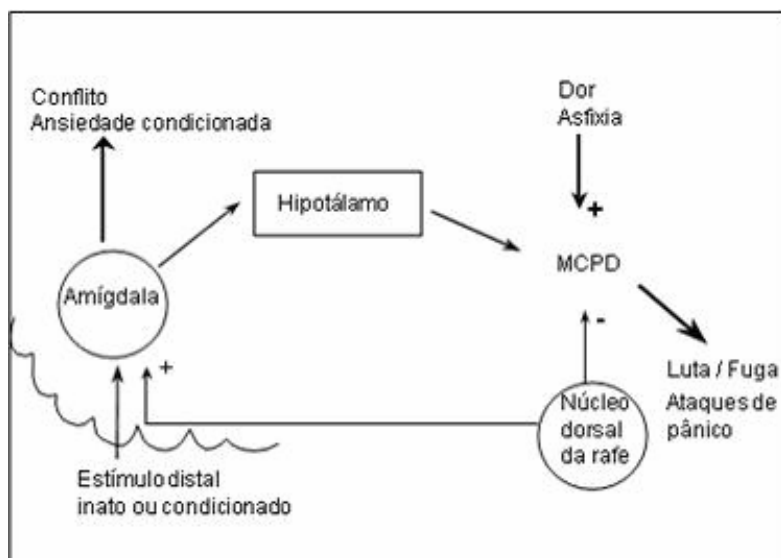


Figura 2.2-Duplo papel da Serotonina na Ansiedade Generalizada e no Pânico (adaptado de Graeff, 2003B)

Os Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRS) podem envolver um aumento na liberação de 5-HT ou a presença do 5-HT<sub>2</sub> no tratamento inicial da transtorno de pânico como observou Gorman et al. (2000). Embora alguns pacientes reclamem, inicialmente, de um aumento no nível de ansiedade e inquietação depois que iniciaram um tratamento com ISRSs, esses eventos adversos são geralmente moderados e são diminuídos durante as semanas subseqüentes.

Após 4 semanas de aplicação do ISRS, a maioria dos pacientes que relata sintomas de pânico está menos ansiosa e os ataques diminuíram em frequência e intensidade (GORMAN et al., 2000). Assim, o déficit de serotonina 5-HT é um dos multifatores envolvidos com o TP e sua presença tem um efeito restritivo na manifestação do mesmo. Conseqüentemente, se são diminuídos os níveis de 5-HT, as restrições são reduzidas, resultando em um ataque de pânico. Esses mecanismos propostos de utilização dos ISRSs podem ajudar a explicar as duas fases de resposta (ansiedade inicial, demora nos efeitos terapêuticos de antidepressivo e antipânico) analisadas com o uso de ISRS. Pelo bloqueio do disparo da serotonina, as quantidades de 5-HT disponíveis são aumentadas em várias regiões do cérebro. São ativados auto-receptores pré-sinápticos; entretanto, a atividade celular é reduzida. Pode levar de 3 a 6 semanas aproximadamente para os receptores pré-sinápticos se dessensibilizarem, levando-se em conta a demora na resposta antipânica associada com o ISRSs (GRAEFF, 2003B).

## **BENZODIAZEPÍNICOS**

Os ansiolíticos benzodiazepínicos (BDZs) são usados, principalmente no tratamento temporário do TAG, caracterizado por ansiedade flutuante, com manifestações mais psicológicas que fisiológicas, e que persiste por vários meses. A investigação sobre como atuam os BDZs para reduzir a ansiedade conduziu ao neurotransmissor GABA. Evidências pré-clínicas levaram à conclusão de que os efeitos dos BDZs eram devidos à combinação com receptores específicos, que estão associados aos receptores GABA do tipo GABAA. O GABA é o principal neurotransmissor inibitório do Sistema Nervoso Central (SNC) dos vertebrados, controlando numerosas funções. Assim, a intensificação de sua ação determina os diferentes efeitos dos BDZs, entre os quais se destaca o de reduzir a ansiedade. O sítio da ação ansiolítica dos BDZs parece localizar-se na amígdala, estrutura muito rica em receptores BDZs. Embora os primeiros BDZs conhecidos tenham sido produtos sintéticos, há evidências sugestivas de que possam ser, também, compostos endógenos, que exercem função neuromoduladora no SNC dos mamíferos. Trabalhos neuroquímicos e comportamentais realizados em ratos sugerem um papel funcional para BDZs endógenos na modulação da ansiedade e da memória emocional (GRAEFF, 2004).

O GABA está presente em muitas sinapses inibitórias no cérebro e inibe ou regula o 5-HT, a norepinefrina e a dopamina. Assim, uma diminuição nos níveis desse neurotransmissor tem provavelmente um papel importante na patofisiologia do Transtorno do Pânico (MACIEL, 1993; GRAEFF, 2005; ANDREATINI et al., 2001; BRANDÃO et al., 2003, STAHL, 2002B).

### **CRF - Corticotropin Releasing Factor**

Como um mediador fundamental de autonomia e respostas endócrinas de comportamento sob tensão, o CRF (corticotropin-releasing-factor) é liberado em exposição a stress (HEIM e NEMEROFF, 2001). Segundo Andreatini et al., (2001), a administração de CRF em modelos animais tem indicado um papel ansiogênico desse neuropeptídeo, além de ativar os neurônios do locus coeruleus. A administração de antagonistas do CRF bloqueia o efeito ansiogênico do CRF. Adicionalmente, observou-se que alguns BZDs reduzem os efeitos comportamentais da administração de CRF, assim como diminuem a concentração de CRF no locus coeruleus. Entretanto, apesar dos estudos em modelos animais indicarem a participação do CRF na ansiedade,

os estudos clínicos com pacientes com TAG não encontraram dados corroborando essa hipótese (ANDREATINI et al., 2001).

### **2.6.3 Fisiologia - Mecanismos compartilhados com outras doenças médicas**

A fisiologia de estados de pânico envolve 3 sistemas biológicos primários: o eixo de HPA, o sistema de GABA (principal neurotransmissor inibitório do SNC) e os sistemas de adrenérgicos periféricos. Uma compreensão desses sistemas biológicos pode ser benéfica determinando estratégias apropriadas para bloquear o impacto danoso decorrente da ansiedade (MILLER e O'CALLAGHAN, 2002).

A dinâmica do processo de rompimento de homeostase começa com a liberação do CRF pelo hipotálamo, que passa a estimular a liberação de adrenocorticotropin da glândula pituitária anterior, que, por sua vez, dispara o gatilho para a secreção de glucocorticóides do córtex adrenal (MILLER e O'CALLAGHAN, 2002). Os glucocorticóides geram, então, uma estimulação negativa para o elemento de resposta neuroendócrina à tensão, e este, por sua vez, inibe a liberação adicional de CRF, recompondo o equilíbrio. Esta é uma resposta do organismo a um processo de tensão normal, sem nenhum elemento patológico envolvido (HEIM e NEMEROFF, 2001).

O eixo de HPA desempenha um papel importante no TP e é responsável por enfrentar desafios homeostáticos e elementos que causam ansiedade. Desequilíbrios no eixo de HPA (hiperatividade) e no sistema de avaliação negativa de tensão emocional são evidentes em problemas de ansiedade (MILLER e O'CALLAGHAN, 2002 ; NINAN, 1999).

Estudos realizados em ratos revelaram uma diminuição no receptor de ligação GABAA com o receptor de nível de benzodiazepin central, quando seguido de grave stress, como, por exemplo, na separação materna. Estas reduções sugerem que níveis altos de tensão durante os primeiros anos de vida podem influenciar o desenvolvimento do sistema receptor GABA, podendo, assim alterar, e comprometer a resposta à tensão normal na fase adulta (CALDJI *et al.* , 2000).

O papel do sistema adrenérgico periférico no TP envolve uma alteração na epinefrina do protoplasma e na dinâmica dos receptores adrenérgicos. Pacientes com TP em repouso, ou seja, sem ataque de pânico, apresentaram um aumento na epinefrina do protoplasma duas vezes maior que em pacientes sem o transtorno (VILLACRES *et al.* 1987). Além disso, uma diminuição da densidade de receptores adrenérgicos acontece

durante estados de ansiedade. Tensão excessiva durante os primeiros anos de vida e no período de desenvolvimento pode alterar a capacidade reguladora do eixo de HPA, de outros sistemas neurobiológicos e no sistema de defesa do corpo. Tal deficiência orgânica deixa os pacientes expostos a um maior risco para doenças médicas e psiquiátricas, mudanças somáticas e de comportamento. É provável que experiências adversas na fase inicial da vida e, subsequentemente, mal adaptadas promovam patofisiologia, que, por sua vez, é compartilhada pelo TP e alguma outra desordem médica, em virtude de sua alta comorbidade (MILLER e O'CALLAGHAN, 2002).

Como previamente discutido, foi proposto que o TP aconteça como resultado de desequilíbrio nos centros fundamentais de neuroreguladores do SNC (DSM-IV, 2000). Eventos externos, como elementos causadores de stress e alteração na transmissão do ponto de disparo nas sinapses do *locus coeruleus*, resultam na ocorrência de ataques de ansiedade, apesar da ausência de perigo (KANDEL, 1983).

Estímulos internos também podem conduzir a ansiedade pelo aumento de nível de ativação dos neurônios noradrenérgicos no *locus coeruleus*. Ativação do *locus coeruleus* parece ser o resultado de mudanças físicas, como manifestado em estudos com animais (SVENSSON, 1987). Além disso, foi proposto que tensão fisiológica interna severa pode alterar a transmissão sináptica do *locus coeruleus*, provocando o TP (KATON e ROY-BYRNE, 1989).

Como resultado, um ciclo vicioso se desenvolve, tensão externa conduz a um aumento de descarga noradrenérgica, o que aumenta a ansiedade e provoca uma doença psicofisiológica (por exemplo, síndrome de intestino irritável). Isso, por sua vez, causa mudanças na homeostase interna, que pode conduzir a ativação adicional do *locus coeruleus* e uma piora grave nos sintomas de ansiedade. Pacientes com hipertensão atendidos em primeiros socorros nos hospitais, têm uma prevalência significativamente mais alta de ataques pânico que os pacientes que não são hipertensos. Dor no tórax e palpitações estão entre os sintomas mais comuns nos pacientes atendidos em primeiros socorros (DAVIES *et al.*, 1999).

Nenhuma etiologia médica específica é exibida em 80% a 90% dos pacientes de primeiros socorros que apresentam reclamações de dor no tórax. Além disso, dentre pacientes atendidos por cardiologistas uma porcentagem de pacientes que sofreram angiografia (10%-30%) teve um mínimo ou nenhuma evidência de doença de artéria coronária. Dos pacientes atendidos na emergência e que têm como reclamação principal dor de tórax, 25% apresentaram TP. Embora uma associação entre transtorno de pânico

e dor de tórax possa ser estabelecida, a maioria dos casos de TP (94% - 98%) não é diagnosticada pelos médicos que atendem nas emergências. Mais de 90% dos pacientes atendidos em primeiros socorros, clínica médica e cardiologia acreditam que têm uma desordem física e não procuram um especialista em psiquiatria (BALLENGER, 1987 ; FLEET *et al.*,1996).

## 2.7 Circuitos neuronais do Medo e da Ansiedade

### 2.7.1 Teoria da Emoção

A emoção pode ser interpretada como um estado reativo que altera o comportamento diante de uma sensação, envolvendo elementos cognitivos, afetivos, motivacionais e capaz promover um conjunto de alterações físicas, sejam elas autonômicas, sejam elas somáticas. Alterações no comportamento são funções do Sistema Nervoso Central (SNC), sendo que as alterações decorrentes de comportamentos associados às emoções são funções realizadas principalmente, pelas regiões basais do encéfalo e regiões mais antigas do córtex cerebral localizadas nas regiões medial e ventral dos hemisférios. Duas teorias bastante conhecidas sobre as emoções estão exibidas na figura 2.3.



Figura 2.3 - Teorias das Emoções - James-Lange / Cannon-Bard (elaboração própria)

A teoria de James-Lange está baseada no princípio de que as emoções são o conjunto de expressões somáticas e viscerais que causam posteriormente, uma

experiência emocional. No exemplo, o indivíduo, ao perceber a ameaça, reage por meio de reações corporais. O medo seria, então, uma decorrência dessas reações corporais, o que significa que as emoções são respostas cognitivas às informações sensoriais periféricas manifestadas. Nessa teoria, o padrão de ativação do tálamo é um elemento determinante na estimulação das diferentes sensações emocionais.

Para Cannon-Bard, e ao contrário da teoria anterior, as emoções são sensações inicialmente percebidas, e que, posteriormente, se manifestam por meio de expressões somática e visceral. Assim, na teoria de Cannon-Bard, o processo é iniciado pela experimentação de uma sensação de temor, sendo expressa, em seguida, a emoção correspondente pelas reações fisiológicas. Uma das funções básicas do SNA (Sistema Nervoso Autônomo) é garantir a operacionalidade e a homeostasia do meio interno, mantendo ajustados um elenco de parâmetros biológicos por meio de reflexos autonômicos controlados pela medula, o tronco encefálico e o hipotálamo. No entanto, situações que causam alterações emocionais como medo e ansiedade afetam diretamente as atividades autonômicas, somáticas e endócrinas, sinalizando que o SNA deve fazer parte dos circuitos neurais que organizam as emoções. Como visto anteriormente as áreas relacionadas como os processos emocionais ocupam distintas regiões do cérebro, destacando-se, entre elas, o Hipotálamo, a área Pré-Frontal e o Sistema Límbico.

### **2.7.2 Estruturas cerebrais envolvidas na formação das emoções**

**HIPOTÁLAMO** - situa-se no diencéfalo, sob o tálamo e é considerado a parte mais importante do SL. Coordena inúmeras funções neurovegetativas conforme as requisições do organismo, exercendo uma multiplicidade de controles e recebendo aferências dos órgãos que controlam através de conexões neurais e humorais de amplas áreas do cérebro. O hipotálamo recebe várias informações do SL, especificamente do hipocampo através do fórnix, conecta-se com o tálamo, com a área septal e com a amígdala. Esse conjunto de informações possibilita ao hipotálamo organizar os ajustes viscerais e somáticos adequados durante uma reação emocional. O hipotálamo controla também todo sistema endócrino através da hipófise, sendo assim um componente relevante para a homeostasia.

O SNA através de suas duas divisões primárias - Sistema Simpático e o Sistema Parassimpático - é o responsável pelo controle de todas as vísceras. Levando em conta essa múltipla função, Cannon propôs que o hipotálamo determinava não só a regulação

da homeostasia do organismo, como a regulação do comportamento emocional. O SNA sofre influencia de diversas regiões do cérebro, em particular do córtex, da amígdala e da formação reticular. No entanto, todas essas estruturas exercem suas ações sobre o SNA através do hipotálamo, o qual integra as informações em uma resposta coerente (BALLONE, 2002C).

**TÁLAMO** - é um conjunto bem definido de vários núcleos de neurônios e forma uma parte maior do diencéfalo. É um centro de organização cerebral, funcionando como local de cruzamento de diversas vias neuronais que podem se influenciar mutuamente antes de serem redistribuídas. As suas ligações mais abundantes são com o córtex. A principal função do tálamo é servir de estação de reorganização dos estímulos vindos de pontos periféricos, do tronco cerebral e também de centros superiores. As lesões ou estimulações do dorso medial e dos núcleos anteriores do tálamo estão correlacionadas com a reatividade emocional do homem e dos animais.

A importância dos núcleos na regulação do comportamento emocional, possivelmente decorre, não de uma atividade própria, mas das conexões com outras estruturas do SL. O núcleo dorso-medial do tálamo conecta-se com as estruturas corticais da área pré-frontal e com o hipotálamo. Os núcleos anteriores ligam-se aos corpos mamilares no hipotálamo e, através destes, via fórnix, com o hipocampo e com o giro cingulado.

**HIPOCAMPO** - está particularmente envolvido com os fenômenos de memória, em especial com a formação da chamada memória de longa duração. Quando ambos os hipocampos (direito e esquerdo) são destruídos, nada mais é gravado na memória e o indivíduo esquece rapidamente a mensagem recém-recebida. Um hipocampo intacto possibilita ao animal comparar as condições de uma ameaça atual com experiências passadas similares, permitindo-lhe, assim, escolher qual a melhor opção a ser tomada para garantir sua preservação.

O hipocampo associa diferentes sinais sensoriais de entrada de modo a desencadear reações límbicas adequadas. Sua estimulação esta ligada a movimentos involuntários, reações emocionais, diferentes fenômenos sexuais, retenção da atenção do indivíduo, ataque epiléptico com alucinações visuais, auditivas, táteis, sem que a pessoa tenha perda da consciência, e saiba que as sensações são irreais. Sugeriu-se que o hipocampo desempenhe a tarefa de associar características afetivas de diferentes sinais

sensoriais e por sua vez, transmitir a informação integrada até a zona de recompensa ou de castigo do hipotálamo e outros centros auxiliares de controle da informação que uma pessoa aprenderá ou deixará de aprender.

**AMÍGDALA** - é uma estrutura dentro da região antero-inferior no lobo temporal, e anatomicamente e idealmente situada para coordenar os comportamentos de resposta ao medo nos mamíferos de uma maneira geral. Possui projeções eferentes e aferentes com um grande número de estruturas (corticais e subcorticais) que implicam em medo e ansiedade. As principais projeções são: córtex primário e de associação sensorial; córtex pré-frontal; hipocampo e córtex olfativo; os núcleos septais; a área pré-frontal e o núcleo dorso-medial do tálamo; o tálamo; hipotálamo; núcleo monaminérgico (*locus coeruleus*, núcleo dopaminérgico) e o núcleo parabraquial.

Como as projeções aferentes de vários sistemas cerebrais importantes relacionados com o medo chegam à amígdala, ela se torna uma área determinante no processamento e interpretação desses estímulos. Muitas conexões aferentes são reciprocamente conectadas, o que garante um nível de complexidade ainda maior quando se procura estabelecer um modelo integrador para fenômenos relacionados com o medo e a ansiedade. Essas conexões garantem o seu importante desempenho na mediação e controle das atividades emocionais de ordem maior, como amizade, amor e afeição, nas exteriorizações do humor e, principalmente, nos estados de medo e ira e na agressividade (GODDARD e CHARNEY,1997).

A amígdala é fundamental para a autopreservação, por ser o centro identificador do perigo, gerando medo e ansiedade e colocando o animal em situação de alerta, aprontando-se para se evadir ou lutar. A destruição experimental das amígdalas (são duas, uma para cada um dos hemisférios cerebrais) faz com que o animal se torne dócil, sexualmente indiscriminativo, afetivamente descaracterizado e indiferente às situações de risco. O estímulo elétrico dessas estruturas provoca crises de violenta agressividade. Em humanos, a lesão da amígdala promove, entre outras coisas, perda do sentido aditivo da percepção de uma informação vinda de fora, como a visão de uma pessoa conhecida. Ele sabe quem está vendo mas não sabe se gosta ou desgosta da pessoa em questão.

Segundo Ledoux (2000) a amígdala pode assumir o controle daquilo que fazemos enquanto o cérebro pensante, o neocórtex, ainda procura chegar a uma decisão tentando decodificar os estímulos. Ainda em relação às funções básicas da amígdala, Damásio (2000) afirma que ela é o centro impulsionador das emoções, é ela quem dá o alarme às principais zonas do córtex que controlam as respostas fisiológicas e



emocionais do nosso corpo, determinando uma imagem ou percepção dos estados emocionais, que por sua vez provocam diversas sensações, tais como, o medo, cólera, felicidade, a tristeza etc. A amígdala funciona como “sentinela psicológica”, além de armazenar informações dos nossos estados emocionais.

**GIRO CINGULADO** - está situado na face medial do cérebro entre o sulco cingulado e o corpo caloso. A sua porção frontal coordena odores, e visões com memórias agradáveis de emoções anteriores, participando ainda, da reação emocional à dor e da regulação do comportamento agressivo. A ablação do giro cingulado em animais selvagens, domestica-os totalmente. A simples secção de um feixe desse giro, interrompendo a comunicação neural do circuito de Papez, reduz o nível de depressão e de ansiedade pré-existentes (BALLONE e MOURA, 2003).

**TRONCO CEREBRAL** - é a região responsável pelas reações emocionais, porém, de forma mais primitiva. Na verdade, é responsável apenas por respostas reflexas de vertebrados inferiores, como répteis e os anfíbios. As estruturas envolvidas são: a Formação Reticular e do *locus coeruleus* (LC). É importante assinalar que, até mesmo em humanos, essas estruturas primitivas continuam participando, não só dos mecanismos de alerta, vitais para a sobrevivência, como também da manutenção do ciclo vigília-sono. Nele, também estão localizados os centros de controle das funções cardíacas, vasoconstritoras e respiratórias. Outras estruturas do tronco cerebral, os núcleos dos pares cranianos, estimuladas por impulsos provenientes do córtex e do estriado, respondem pelas alterações fisionômicas dos estados afetivos.

**ÁREA VENTRAL** - é um grupo de neurônios localizados na parte superior do tronco cerebral que secreta dopamina. A descarga espontânea ou a estimulação elétrica dos neurônios dessa região (dopaminérgica mesolímbica) produz sensações de prazer, algumas delas similares ao orgasmo. Indivíduos que apresentam, por defeito genético, um déficit no número de receptores das células neurais dessa área, tornam-se incapazes de se sentirem recompensados pelas satisfações comuns da vida e buscam alternativas "prazerosas" atípicas e nocivas como, alcoolismo, compulsividade por alimentos doces ou por jogo.

**SEPTO** - fica situado à frente do tálamo, por cima do hipotálamo. A estimulação de diferentes partes dessa área pode causar efeitos comportamentais distintos. Na frente do tálamo, situa-se a área septal, onde estão localizados os centros do orgasmo (quatro para mulher e um para o homem). Certamente por essa razão, esta região se relaciona com as sensações de prazer, sobretudo aquelas associadas às experiências sexuais.

**ÁREA PRÉ-FRONTAL** - o cérebro humano possui duas “campainhas de alarme” para despertar a ansiedade. A primeira é compartilhada com outras espécies animais, sendo representada por estímulos ameaçadores inatos e condicionados, bem como pela novidade. Contudo, a ansiedade cotidiana não é provocada por estímulos dessa natureza, mas sim por sinais (verbais e não verbais) com significado simbólico. Trata-se da campainha de alarme específica do ser humano. Nesse caso, as estruturas mais importantes são o córtex pré-frontal e as regiões frontais e temporais que permitem a compreensão verbal. Por meio delas, estímulos de natureza psicossocial passam a influir poderosamente sobre a ansiedade. Evidências clínicas comprovam a importância do córtex pré-frontal na ansiedade. Uma delas é a lobotomia que consiste na remoção de grandes porções de córtex pré-frontal. Essa intervenção reduz a ansiedade em pacientes extremamente agitados, porém produz graves seqüelas, sobretudo algumas alterações de personalidade, como amoralidade, perda de iniciativa e de capacidade de planejamento além de indiferença afetiva (GRAEFF, 2004).

O córtex Pré-Frontal é considerado uma formação recente na evolução das espécies e a sede da personalidade e da vida intelectual, modula a energia límbica e tem a possibilidade de criar comportamentos adaptativos adequados ao tomar consciência das emoções. Não faz parte do circuito límbico tradicional, mas suas intensas conexões com o tálamo, amígdala e outras áreas subcorticais, explicam o importante papel que desempenha na expressão dos estados afetivos. Por outro lado, o SL através do hipotálamo, pode exercer um efeito supressor ou inibidor sobre o córtex pré-frontal, inibindo momentaneamente a cognição como se observa nas fortes excitações emocionais. Ele é responsável pela escolha das opções e estratégias comportamentais, pela manutenção da atenção e pelo controle do comportamento emocional. A mais importante função associativa do córtex Pré-Frontal parece ser, efetivamente, integrar informações sensitivas externas e internas, avaliar as conseqüências de ações futuras para efetuar o planejamento motor de acordo com as conclusões (BALLONE, 2002C).

### 2.7.3 O caminho neural do Medo e da Ansiedade

Do ponto de vista histórico, o estudo da neurobiologia do medo e da ansiedade se inicia nos relatos de Darwin sobre o caráter evolutivo do comportamento emocional no homem. Seus trabalhos na segunda metade do século XIX indicavam que o estudo do comportamento de outros animais era o caminho para a compreensão das emoções no homem. Passando pelos trabalhos clássicos de Cannon, Bard e Papez no início do século XX, encontramos os experimentos pioneiros de W.R. Hess e M. Brugger, em 1943. Eles mostraram que a estimulação elétrica do hipotálamo medial possui propriedades aversivas, uma vez que animais com eletrodos aí implantados aprendem a desligar a estimulação elétrica dessa região. Essa linha de pesquisa foi retomada no final da década de 1970 e início da de 1980, quando várias evidências foram obtidas. Entre elas, destacam-se aquelas obtidas em laboratórios brasileiros que apontaram a existência de um sistema neural de aversão no SNC que pode ser acionado por choques, sons intensos ou estímulos ameaçadores. Além do hipotálamo medial, esses trabalhos mostraram que a estimulação elétrica da Matéria Cinzenta Periaquedutal Dorsal (MCPD) também produzia comportamento de fuga. Observou-se que a estimulação dessas estruturas podia causar comportamento de fuga ou de agressão defensiva, dependendo das condições ambientais. Quando a fuga é possível, essa resposta prevalece sobre as demais, mas se por outro lado existem condições para um ataque ao oponente, a agressão defensiva é a resposta predominante. Os mecanismos associados à resposta incondicionada estão associados ao chamado sistema de fuga/luta ou sistema cerebral aversivo, representado pelo hipotálamo medial, pela MCPD e pela amígdala. (BRANDÃO *et al.*, 2003; GRAEFF, 2004).

O TP é um transtorno de ansiedade que permite um estudo comparativo de modelos animais visando à elucidação dos circuitos cerebrais envolvidos na sua gênese, embora estes ainda tenham sido pouco discutidos. Uma revisão de dados demonstra a existência de uma "rede de medo", que tem como ponto principal o núcleo central da amígdala e compreende o hipotálamo, o tálamo, o hipocampo, a MCP, o *locus coeruleus* e outras estruturas do tronco cerebral. Sua presença é evidenciada em estudos de modelos animais de estados emocionais e comportamentais, e sua presença e importância podem ser extrapoladas para o TP em humanos (MEZZASALMA *et al.*, 2004).

Achados importantes foram obtidos no desenvolvimento de modelos animais de estados emocionais e comportamentais. No entanto, a impossibilidade de um animal expressar verbalmente seu estado emocional e refletir de forma significativa a psicopatologia humana é uma restrição não desprezível à adoção desses modelos. Um exemplo clássico dessa limitação se estabelece na tentativa de elaborar um modelo animal para avaliar um transtorno ou psicose, e cujo diagnóstico será fortemente influenciado pela capacidade do paciente de informar verbalmente os sintomas do transtorno. No entanto, modelos animais podem ser utilizados para estudo da ansiedade em seres humanos na medida em que a filogenia animal abrange os comportamentos de medo, fuga, esquiva e respostas semelhantes aos que ocorrem em um AP. É intuitivo supor, que um roedor que evita entrar em uma jaula onde foi anteriormente submetido a um estímulo adverso, se assemelha a um paciente que se recusa a atravessar uma ponte sobre a qual já sofreu um ataque de pânico.

De forma semelhante, um animal apresenta elevação na frequência cardíaca, pressão arterial e liberação de glicocorticóides quando escuta um tom sonoro que foi anteriormente pareado com um leve estímulo adverso, demonstrando várias alterações autonômicas características de um AP. Entretanto, a analogia entre AP em humanos e o medo e comportamentos de esquiva nos animais não é perfeita. A maioria dos modelos de estados ansiosos em animais pressupõe o condicionamento (a correlação com a exposição prévia ao estímulo adverso), o que não ocorre em nenhum outro transtorno de ansiedade - com exceção do transtorno de estresse pós-traumático.

O paradigma do medo condicionado usado em estudos neurobiológicos se origina do trabalho de Pavlov. Normalmente, consiste na exposição de um animal a um estímulo neutro (um tom sonoro ou um flash luminoso), ao mesmo tempo em que recebe um leve estímulo adverso. O primeiro é chamado de estímulo condicionado e o segundo de estímulo não condicionado. Após várias exposições pareadas, o animal aprende a responder a exposição ao estímulo condicionado com a mesma resposta autonômica e comportamental que ao estímulo não condicionado, mesmo que este não esteja presente (MEZZASALMA *et al.*, 2004).

O medo origina-se do contato do organismo com dois tipos de sinais de perigo: os inatos e os aprendidos. Os inatos dizem respeito àquelas situações que, ao longo da evolução filogenética, foram selecionados como fontes de ameaças à sobrevivência da espécie. Outros estímulos podem passar a sinalizar perigo por meio de um processo de condicionamento clássico do medo. Finalmente, novos medos podem ser adquiridos ao

longo da história particular de cada um, por certas relações sociais que também envolvem aprendizagem do tipo associativa.

A manipulação experimental de animais em laboratórios tem permitido aos neurocientistas do comportamento avanços significativos na compreensão da participação do cérebro no sistema motivacional do medo. Sabe-se hoje que as relações entre o cérebro e o comportamento seguem um caminho de mão dupla: não apenas o cérebro altera o comportamento como o comportamento altera o cérebro. Isso só é possível graças à enorme plasticidade dos neurônios. Embora os estímulos ambientais que gerem medo em humanos e animais de uma maneira geral possam ser fisicamente diferentes, eles são funcionalmente equivalentes, pois representam fontes de perigo ou ameaça à integridade do organismo, e as estruturas cerebrais que as ativam são as mesmas em todos os mamíferos (CRUZ e LANDEIRA-FERNANDEZ , 2001).

Essa circuitaria cerebral é composta basicamente pela amígdala, o hipotálamo e a MCP. A estimulação elétrica ou química dessas áreas induz padrões de comportamento defensivo (típicos de cada espécie) em animais e manifestações comportamentais e subjetivas de medo e ansiedade em humanos. O caminho neural do medo começa nos órgãos dos sentidos, que captam os estímulos ambientais de perigo e os transmitem ao tálamo, estrutura cerebral que atua como uma agência de correio. Sem saber o conteúdo, o tálamo posta a mensagem e a envia a dois endereços: à amígdala e às áreas sensoriais do córtex. A mensagem vinda do tálamo atinge os núcleos laterais da amígdala e é detectada (CRUZ e LANDEIRA-FERNANDEZ , 2001).

A amígdala (que processa e comanda as reações fisiológicas e comportamentais de medo) faz então uma leitura tosca, mas essencial à sobrevivência. Em seguida, organiza uma série de respostas fisiológicas e comportamentais para a defesa do organismo, disparando, através de seu núcleo central uma ordem de comando para duas outras estruturas do cérebro, a MCP e o hipotálamo. A MCP dispara as reações comportamentais imediatas e típicas de defesa de uma simples inibição até padrões de fuga ou luta, enquanto o hipotálamo, usando sua porção lateral, envia impulsos nervosos, através da medula espinhal, para as glândulas supra-renais, que então liberam adrenalina, fazendo o corpo trabalhar em ritmo mais acelerado (CRUZ e LANDEIRA-FERNANDEZ , 2001 ; GORMAN *et al.*, 2000; LEDOUX, 2007).

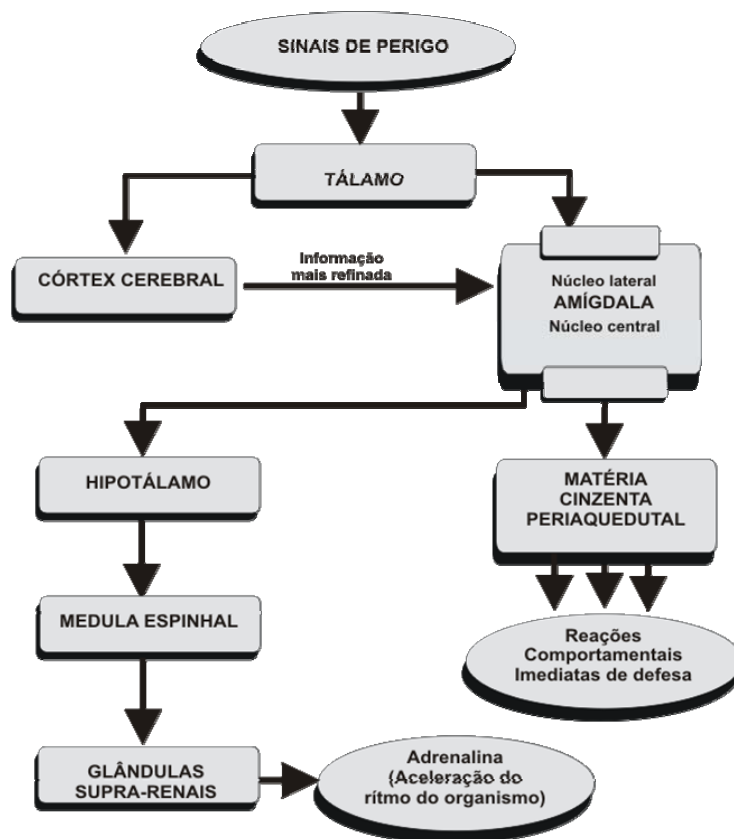


Figura 2.4 Rota Neural do Medo - (adaptado - A Ciência do Medo e da Dor, Cruz e Landeira-Fernandez, 2001)

Segundo Ledoux (2000 ; 2007) o cérebro detecta certos sinais de perigo e organiza os padrões de fuga/luta antes que tenhamos a consciência plena do estímulo causador do medo. Ele explica tal fato com o exemplo de uma pessoa que, ao caminhar em uma mata onde pode haver cobras, depara-se subitamente com um objeto fino e recurvo. Imediatamente, diante do sinal de perigo potencial, são disparadas as respostas fisiológicas e comportamentais típicas do medo. Algum tempo depois a pessoa pode perceber que não se trata de uma ameaça (cobra), mas de um galho seco retorcido. Esse tipo de análise mais refinada, feita pelas áreas sensoriais do córtex cerebral, percorre o seguinte trajeto: os impulsos nervosos que levam o sinal de perigo chegam ao tálamo, passam pelo córtex cerebral e, de lá, são repassados à amígdala. Por percorrer um trajeto um pouco mais longo, a informação de que não se trata de uma ameaça demora mais para chegar à amígdala do que o sinal básico de perigo, vindo diretamente do tálamo.

O balanço entre essas duas informações, uma tosca e rápida e a outra refinada e mais lenta representa uma clara vantagem evolutiva. É muito mais vantajosa uma reação pronta de defesa a um galho que lembra uma cobra, do que um atraso na decisão de fuga

ou luta diante de uma cobra real. Assim, a função do córtex nesse processo seria a de inibir a reação inadequada, o que sugere que as reações emocionais relacionadas ao medo independem dos processos ligados à atividade consciente. Ou seja, o reconhecimento do sinal de perigo e a reação imediata parecem não envolver o pensamento consciente, enquanto a inibição dessas respostas depende de processos cognitivos (LEDOUX, 2000 ; LEDOUX, 2007).

Caso haja a ocorrência de um déficit neurocognitivo nestas vias de processamento corticais, isso pode resultar em um erro no processamento de informações sensoriais (sensações corporais), que é um dos componentes do TP, levando a uma ativação inapropriada desta "rede de medo" através de estímulos excitatórios errôneos para a amígdala. Apesar do papel da amígdala no TP ainda estar no início dos estudos, podemos especular que pode haver um déficit na transmissão e coordenação de informações sensoriais "acima" (cortical) e "abaixo" (tronco cerebral), resultando em atividade aumentada da amígdala com conseqüente ativação neuroendócrina, comportamental e autonômica (MEZZASALMA, 2004).

As estratégias de defesa variam de acordo com o tipo de ameaça, como revelaram estudos realizados por Caroline e Robert Blanchard, utilizando ratos selvagens. Esses animais possuem repertórios de defesa conservadores, ao contrário dos ratos de laboratório, que são variedades domesticadas. A pesquisa do casal permitiu a caracterização de três níveis de defesa contra predadores analisados a seguir no trabalho de Graeff (2004). O primeiro é do perigo potencial, quando o animal se depara com um ambiente novo ou com um local onde um predador havia sido encontrado anteriormente. Em resposta a esse tipo de ameaça, o rato desempenha uma exploração cautelosa andando com o corpo estirado rente ao solo. O segundo nível é o perigo distal, quando o predador está presente, porém encontra-se a certa distância, não se sabendo se atacará ou não. Nesse caso, o rato adota uma postura de imobilidade tensa ou "congelamento", que ao mesmo tempo em que o prepara para fuga ou luta, não desperta a atenção do predador. Finalmente, o terceiro nível se dá quando o predador está muito próximo ou já estabeleceu contato com a presa. Essa situação faz com que o rato fuja rapidamente ou, quando a fuga é impossível, ataque violentamente o predador. Tais manifestações comportamentais estão associadas a alterações neurovegetativas acentuadas, que dão suporte fisiológico ao desempenho das reações de defesa quando o organismo se adapta e se prepara para a nova situação (GRAEFF, 2004).

De modo sintético, podemos dizer que os níveis neurais mais inferiores do sistema (especialmente a MCP) controlam respostas de forma simples e imediata quando a distância de defesa é muito pequena (ameaça proximal). Na medida em que esta distância aumenta, estratégias de defesa mais complexas surgem e são controladas por níveis progressivamente superiores do sistema, com o córtex do cíngulo representando os níveis mais superiores (ameaça distal). A evitação ou esquia defensiva ("medo") é controlada pela amígdala e pelo cíngulo anterior. A aproximação defensiva ("ansiedade") ocorre quando uma forte tendência de gratificação entra em conflito com a evitação (caracterizada por elevados índices de comportamento de avaliação de risco) que é controlada pelo sistema septo-hipocampal e pelo cíngulo posterior (MEZZASALMA *et al.*, 2004).

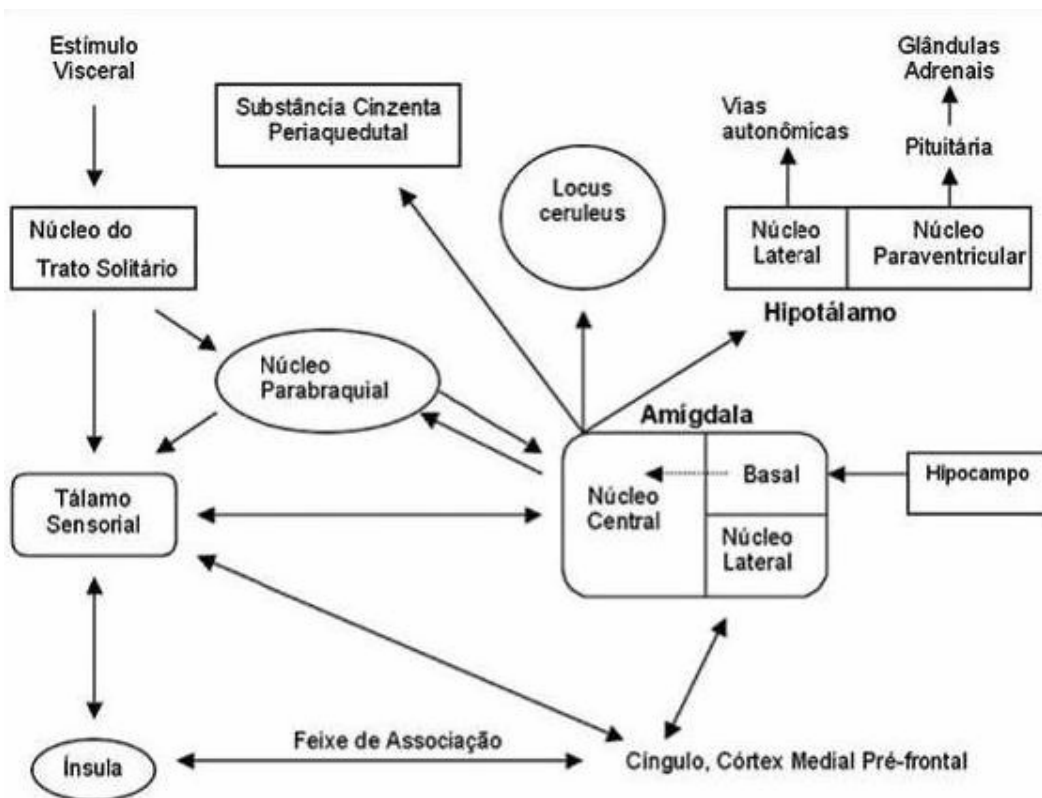


Figura 2.5 Vias neuroanatômicas de informações viscerossensorial no cérebro (adaptado de *Neuroanatomy of Panic Disorder*, Mezzasalma *et al.*, 2004)

O AP se origina de uma rede de medo com sua sensibilidade alterada, incluindo o córtex pré-frontal e do cíngulo, a ínsula, o tálamo, a amígdala e as projeções da amígdala para o tronco cerebral, o hipotálamo e o sistema septo-hipocampal. Ao administrarmos o agente panicogênico, não estaríamos agindo sobre uma área autonômica específica do tronco cerebral, mas sim, ativando toda a rede de medo; assim, explicaríamos a inconsistência das respostas autonômicas e a heterogeneidade de



agentes panicogênicos. Pacientes com TP queixam-se de sensações somáticas desconfortáveis com frequência. A administração de um agente panicogênico corresponderia a uma ativação não específica, no entanto, como todos esses agentes produzem agudamente sensações físicas incômodas, a hipótese é a de que eles atuam estimulando uma rede cerebral sensível que foi condicionada para responder a estímulos nocivos. Ao longo do tempo, as projeções do núcleo central da amígdala para centros do tronco cerebral, como *locus coeruleus*, região cinzenta periaquedutal e hipotálamo, podem se tornar mais ou menos sensível. Também pode haver uma diferença interindividual na força dessas projeções aferentes. Desse modo, o padrão de respostas neuroendócrinas e autonômicas apresentadas durante o ataque de pânico podem variar de um paciente para o outro e em um mesmo paciente ao longo do tempo. Esse modelo sugere muitas possibilidades de testes experimentais. Os estudos de neuroimagem podem permitir um maior detalhamento dos substratos neuroanatômicos do ataque de pânico, da esquivas fóbica e também o sítio de ação específico de modalidades eficazes de tratamento. O estudo de modelos animais pode permitir maior elucidação de mecanismos neurais que transformam estressores no desenvolvimento de transtornos comportamentais e neurobiológicos permanentes (MEZZASALMA, *et al.*,2004).

Lesões dos núcleos lateral ou central da amígdala eliminam todas as reações de medo (dos sistemas hormonal e autônomo e de comportamento), enquanto as lesões seletivas de estruturas cerebrais que recebem conexões do núcleo central da amígdala, como a matéria cinzenta periaquedutal e os núcleos lateral e paraventricular do hipotálamo, só afetam o tipo de resposta ao perigo para o qual a estrutura é especializada. Assim, lesões no núcleo lateral do hipotálamo impedem as respostas mediadas pelo sistema nervoso autônomo (como o aumento da pressão arterial) e lesões na matéria cinzenta periaquedutal impedem a expressão dos padrões comportamentais (como luta ou fuga) diante dos estímulos de perigo. Parece, portanto, que a função da amígdala é a de sintetizar os vários estímulos de entrada vindos do meio ambiente, sinalizando para a matéria cinzenta periaquedutal e para o hipotálamo o grau de perigo ou ameaça ao organismo que representam. Na ausência da amígdala, a emoção de medo fica comprometida (CRUZ e LANDEIRA-FERNANDEZ, 2001). Segundo Damásio (2000) pacientes que sofreram lesões cirúrgicas em certas porções da amígdala, perdem até mesmo a capacidade de reconhecer expressões de medo ou apreensão em faces humanas. No próximo capítulo serão discutidos os modelos explicativos.

# Capítulo 3 - Modelos Explicativos

## 3.1 Considerações Iniciais

Na literatura, teorias psicológicas e biológicas do TP são frequentemente consideradas como mutuamente exclusivas. No entanto, um conjunto de autores postula modelos descritivos para uma teoria integrativa abordando aspectos psicológicos e fisiológicos, que explicam como e por quê, interpretações cognitivas erradas, ligadas a falsos alarmes de ameaças externas podem gerar medo irracional, e como a ansiedade pode surgir de uma deficiência orgânica (neurobiológica) dentro da amígdala e nos sistemas transmissores ascendentes.

De acordo com esta visão, sintomas fisiológicos (palpitações e respiração ofegante) e sintomas psicológicos (percepção de ameaça e antecipação de catástrofe) de ansiedade são extraídos, simultaneamente, por um mecanismo subcortical de detecção de ameaça. Esta perspectiva pode seguramente ajudar na integração de abordagens que até hoje eram distanciadas, a psicológica e a biológica.

Entre os modelos explicativos, analisaremos as propostas de um modelo integrado para o Transtorno do Pânico, apresentadas nos artigos: “Toward an integrated neurobiology of panic disorder” (GODDARD e CHARNEY, 1997) e “Panic Disorder From a Monastic Perspective: Integrating Neurobiological and Psychological Approaches” (WINDMANN, 1998). Diante da complexidade do tema, essa escolha tem como base o fato de, apesar de serem modelos reducionistas, ambos conservarem a capacidade de explicar a disfunção provocada pelo transtorno, tanto do ponto de vista cognitivo como fisiológico. Adicionalmente — e em especial na proposta de Goddard —, foi possível a construção de um modelo mais formal, implementado por meio de um aparato computacional, que será apresentado a partir do Capítulo 4.

## 3.2 A proposta de Windmann (1998)

### 3.2.1 Considerações Iniciais

De acordo com Windmann (1998), psicopatologistas cognitivos que estudam ansiedade são agnósticos sobre como deficiências orgânicas de processamento de informação são instanciadas ao nível neural de análise, e a maioria assumiu que

deficiência cognitiva não implica em deficiência orgânica do cérebro. Da mesma maneira que um erro de programação, em um pacote de software não significa um defeito no próprio computador, segundo esses psicopatologistas, um viés cognitivo que amplifique ansiedade necessariamente não insinua doença no cérebro. Assim, embora cognição se estabeleça no tecido neural, ela não é redutível ou traduzível em seu suporte físico (MCNALLY, 1994).

Apesar de a metáfora do computador a que McNally se refere nesta passagem ser usual entre os psicólogos cognitivos e cientistas no domínio de inteligência artificial, ela não parece aplicável ao processamento de informação humana, nem com respeito a características estruturais e funcionais do cérebro nem com respeito a desempenho cognitivo (PENROSE, 1994; SEARLE, 1990 *Apud* WINDMANN, 1998).

Segundo Windmann (1998), uma das diferenças mais importantes entre o cérebro e o computador é que os processos neuronais representam diretamente as funções qualitativas e quantitativas que eles executam. Isso significa que, no caso ideal, em que o código neuronal é conhecido em detalhes, os investigadores seriam capazes de deduzir diretamente, por meio de observações de estados neurais e processos, que funções o sistema estaria executando naquele momento. Assim, investigando processos de *hardware* dentro de organismos biológicos, não só é possível indicar que funções cognitivas estão sendo executadas, mas também como estão sendo executadas no sistema biológico e como foram desenvolvidos e estabelecidos pela natureza. Em contraste, a relação entre o *hardware* de um computador e o *software* que está sendo executado é na realidade arbitrária. Assim, se o investigador pretendesse examinar empiricamente as funções de um software, seria realmente inútil focalizar o hardware do sistema.

Outra objeção colocada por Windmann (1998) para a fundamentação apresentada por McNally (1994) se origina do fato de que funções psicológicas e de comportamento surgem de atividades e processos neuronais específicos, o que implica que funções psicológicas diferentes estão baseadas em processos neuronais diferentes, caso contrário, as funções executadas seriam idênticas. Assim, um funcionamento psicológico normal deve ser gerado a partir de um processo neuronal “normal”, e funcionamento psicológico anormal deve surgir de um processo neuronal “anormal”.

Para Windmann (1998) o Transtorno do Pânico reflete um exemplo significativo de como uma deficiência cognitiva é associada com perda severa de qualidade de vida e comportamento social. Devido ao alto grau de mau funcionamento cognitivo associado

ao transtorno, parece razoável dizer que algum tipo de doença no cérebro ou deficiência orgânica neural deve estar envolvido no processo. Em todo caso, a pergunta de como processos cerebrais causadores do pânico estão sendo definidos ou classificados a um nível simplesmente descritivo é uma questão de definição, que, por si só, não ajuda a entender os mecanismos que estão subjacentes ao fenômeno.

Ainda de acordo com Windmann (1998), embora muitos psicólogos usem os argumentos apresentados por McNally (1994) para justificar a decisão de desconsiderar a base neuronal das funções, relativamente pouca atenção foi dispensada aos riscos teórico e prático que um interesse unilateral poderia envolver. Isso também vale para psiquiatras biológicos que se opõem a uma visão cognitiva do transtorno. Restringindo-se *a priori* e indiscriminadamente a qualquer uma das duas perspectivas corre-se o risco de ignorar características essenciais do transtorno e, por conseguinte, negligenciar aproximações de tratamento potenciais. Pode-se correr o risco até mesmo de interpretar mal os resultados experimentais, e de confundir causas e conseqüências de observações empíricas. Assim, acredita-se que seria mais frutífero procurar aspectos compatíveis entre as teorias neurobiológica e psicológica do transtorno.

### **3.2.2 Teorias Psicológicas**

Em relação a dois modelos psicológicos proeminentes do transtorno, Windmann (1998) faz ainda as seguintes considerações. O modelo cognitivo (Clark, 1986) e o modelo psicofisiológico (Ehlers, 1989) estimularam muita pesquisa empírica e muitos debates teóricos. Ambos assumem que o pânico surge de uma tendência cognitiva para associar a percepção de sintomas corporais inofensivos com ameaça iminente. No modelo cognitivo, esse processo é referido como “falsa interpretação cognitiva”, porque os pacientes avaliam erroneamente sensações internas (por exemplo, palpitações) como sinais de perigo pessoal e catástrofe (por exemplo, um ataque cardíaco). Ambos os modelos assumem que a ameaça percebida, nessas sensações primárias, pode conduzir a sintomas cognitivos e fisiológicos de ansiedade que, em troca, são percebidos e avaliados como ameaçadores, conduzindo a uma ansiedade adicional que é realimentada até que o processo culmine em um ataque de pânico.

Segundo Windmann (1998), as duas aproximações propostas representam um modelo de círculo-vicioso e foram bastante criticadas pela falta de poder explicativo, já que o desenvolvimento da ansiedade é explicado por sintomas cognitivos de ansiedade

(percepção de ameaça ou antecipação de perigo). Como Peter Lang (1988) ponderou: *“É básico na lógica da explicação de um fenômeno que o mesmo não pode ser elucidado a partir de suas próprias condições”*. Assim, o efeito de um sonífero não pode ser explicado apenas como resultado de sua ação soporífica. Dizer que uma situação está causando medo, porque é avaliada como ”amedrontadora”, tem limitações explicativas semelhantes, e, segundo Lang (1988), todas as análises tradicionais de atividade mental têm esse problema de circularidade.

Para Windmann (1998) como a ansiedade sempre se manifesta nos níveis cognitivo, emocional, e fisiológico, sintomas de ansiedade não podem ocorrer sem um componente cognitivo que sinalize ameaça potencial e perigo, caso contrário o estado não seria chamado de “ansiedade” e somente “estimulação fisiológica aumentada” ou algo semelhante. Portanto, em uma situação onde sintomas de ansiedade acontecem espontaneamente sem qualquer causa razoável, a percepção inadequada de ameaça deve ser considerada, além de sintomas corporais relacionados. Pacientes com TP são mais temerosos às conseqüências dos sintomas corporais (por exemplo, catástrofe, morte) que aos sintomas de ansiedade propriamente ditos. Por exemplo, se um paciente com TP diz “Eu tinha medo de ficar sufocado”, não fica claro se ele descreve uma emoção (medo), um estado fisiológico (sintomas de sufocação) ou uma expectativa cognitiva referente ao seu estado atual (morrendo).

Assim, para a autora o componente cognitivo do estado ansioso irracional para lidar com alguma catástrofe iminente, parece ser uma parte integrante do ataque que, dificilmente, pode ser separado dos outros componentes. Um segundo problema relacionado aos aspectos cognitivo e psicofisiológico do modelo é com respeito à sucessão temporal, já que é difícil de distinguir as causas presumidas por conta da forte interdependência entre elas. Devido à circularidade da argumentação, é difícil de saber o momento exato e o tempo em que o ataque se desenvolve. Como não há nenhuma sucessão temporal fixa entre cognição, emoção e efeitos fisiológicos, não se pode determinar com precisão a relevância inicial de cada um deles em relação ao medo irracional, assim, cada um pode ser a conseqüência do outro. Finalmente, ambos os modelos não explicam diretamente por que os pacientes com Transtorno do Pânico tendem a associar eventos físicos e estímulos cognitivos inofensivos com ameaça, considerando que indivíduos sadios não o fazem.

Para a autora, entre outras hipóteses envolvidas com o transtorno, pode-se pensar também numa vulnerabilidade geneticamente determinada, ou até mesmo em resposta

condicionada, possivelmente adquirida durante a socialização. Entretanto, independente de ser inato ou aprendido, a pergunta mais relevante — e que deveria ser respondida com mais detalhes — é: *Como esse déficit foi representado dentro do sistema cognitivo, e por que pode conduzir a episódios dramáticos de pânico e ansiedade, que são, consideravelmente, resistentes à extinção e contramedidas cognitivas?* Porém, é conceitualmente e metodologicamente difícil de determinar o valor explicativo causal para propósitos científicos dos dois modelos, já que os mesmos não recorrem a níveis externos de explicação. Conceitos como interpretações catastróficas, sensibilidade à ansiedade, senso de controle, etc., têm raízes em psicologia psicométrica e clínica, não em psicologia experimental. Reciprocamente, psicólogos cognitivos têm tradicionalmente pouco interesse em emoção, deixando de lado a psicopatologia.

### **3.2.3 Processo Subconsciente nas Desordens de Ansiedade**

De acordo com Windmann e Krüger (1998), a ansiedade patológica pode estar relacionada com um processo automático, involuntário e inconsciente, e não com um processo controlado e consciente. Essa idéia é interessante, porque é capaz de explicar características singulares da ansiedade patológica, como a imprevisibilidade e a ausência de controle consciente sobre os efeitos fisiológicos decorrentes. Assim, essa hipótese permite justificar como interpretações cognitivas erradas de ameaça podem se desenvolver de forma rápida e automática, de tal maneira que não possam ser tratadas e detectadas pelo aparato consciente do indivíduo. Tal pressuposto também implica que o processamento inconsciente difere do consciente em aspectos quantitativos, ou seja, o processo inconsciente é demasiado “fraco” e rápido para ser perceptível. No entanto, recentes contribuições da psicologia cognitiva parecem sinalizar que essa diferença também ocorre no aspecto qualitativo. Enquanto processos conscientes são discriminativos e conceituais, os inconscientes são menos discriminativos, com reações involuntárias e estereotipadas. Por essa razão, os processos inconscientes tendem a dar origem a respostas (reações) falsas, o que não acontece com o processo consciente que gera respostas corretas e não ambíguas. De fato, alguns pesquisadores, como Beck e Clark (1997) passaram a adotar esse modelo multifuncional.

Beck e Clark (1997) propõem que a ameaça pode ser detectada por um sistema de alerta primitivo, com uma resposta rápida, inconsciente, não discriminativa e involuntária. Um sistema de alerta com essas características não seria capaz de

classificar bem um estímulo, gerando assim respostas fisiológicas não compatíveis. Além disso, eles presumem que esse sistema de alerta precoce está baseado em informações incompletas, o que pode originar reações involuntárias de medo. No entanto, esse aparato foi de grande valia na evolução da espécie humana, pois otimizou nossa possibilidade de sobrevivência.

Beck e Clark (1997) conceituam ansiedade patológica como uma predominância do modo primal (primitivo) de detecção de ameaça sobre o modo mais elaborado (metacognitivo). Assim, pode-se entender ansiedade patológica como uma diminuição na habilidade do indivíduo de discriminar entre o que é e o que não é de fato ameaça. De acordo com Windmann (1998) essa é uma hipótese interessante, pois foi a primeira a sugerir, diretamente, que anormalidades cognitivas observadas em pacientes com ansiedade clínica estão baseadas em estímulos de qualquer natureza. Assim, a patologia se manifesta pela deficiência do aparato mental em discriminar entre ameaça e pseudo-ameaça.

### **3.2.4 Perspectivas Neurobiológicas do Medo e da Ansiedade**

Ainda segundo Windmann (1998), embora cognição não seja redutível a um nível apenas físico isso não implica que a neurociência possa ser ignorada na explicação de funções psicológicas e disfunções orgânicas. Ao contrário, achados neurobiológicos fornecem um desafio interessante para as teorias psicológicas, porque estabelecem restrições naturais, as quais essas teorias deveriam ser capazes de corroborar. Esses achados podem ajudar a averiguar, validar e, eventualmente modificar pressupostos psicológicos. A partir desse contexto, a autora analisa se o modelo proposto por Beck e Clark (1997) é plausível a partir de uma perspectiva neurobiológica.

Muitas vezes, tem sido proposto que estruturas corticais dentro do sistema límbico podem funcionar como uma "campanha de alarme", na medida em que são capazes de detectar singularidades e ameaça potencial e processar essas informações transformando esses estímulos em estado de alerta (GRAEFF, 1994; GRAY, 1995). Em suas inúmeras experiências com ratos, LeDoux (1992; 1995; 2000) focalizou a amígdala e seu papel na resposta subcortical ao medo condicionado. LeDoux descobriu que o núcleo lateral da amígdala recebe entradas (contribuições) diretamente do tálamo sensorial. Por esta via, a amígdala é capaz de detectar entradas aversivas de medo

condicionado a partir de estímulos, mesmo que áreas sensoriais neocorticais estejam desconectadas, lesionadas ou tenham sido removidas.

Como consequência, ela pode extrair de maneira rápida e automática respostas do sistema autônomo e endócrino, mesmo antes que o córtex seja capaz de construir uma representação coerente do estímulo de ameaça que foi disparado. Além disso, transmite um sinal de alarme ao córtex, fazendo com que o mesmo aloque recursos de atenção para a entrada sensorial que deu origem ao estímulo (PHELPS e LEDOUX, 2005; LEDOUX, 2007). Tecnicamente, isso pode ser realizado pela ativação dos sistemas transmissores de neuromoduladores ascendentes como a serotonina, a acetilcolina e a noradrenalina (GRAEFF, 1994). Presume-se que esses neurotransmissores afetam a proporção do sinal para alarme processado pelo córtex (ROBBINS e EVERITT, 1995). Em consequência, os neurônios ativados podem iniciar disparos que se presume serem correlacionados com atenção focal e percepção consciente.

Segundo Windmann a amígdala não só aprende e extrai respostas automáticas de medo inconscientemente, mas provavelmente também estimula e influencia o processo cognitivo consciente, com a ajuda de sistemas transmissores neuromoduladores ascendentes. No entanto, o fato de o tálamo realizar apenas uma parte relativamente bruta da análise da entrada sensorial, as projeções diretas do tálamo para a amígdala não codificam de forma conceitual e discriminada a informação do estímulo enviada a mesma.

Segundo LeDoux (1986;2000;2007), respostas emocionais extraídas pela via tálamo-amígdala e que não são avaliadas pelo córtex, deixam muito espaço para erros cognitivos de interpretação. Uma vez que a resposta é baseada em entradas fracamente sintonizadas, o sistema cognitivo só pode tentar adivinhar quais características do estímulo são críticas (ameaças). Ao contrário, quando respostas emocionais resultam de uma análise detalhada, realizada pelos circuitos sensórios corticais, as características do estímulo temido podem ser percebidas com maior precisão. Ainda segundo LeDoux (2000) e de acordo com esta interpretação, esse processamento do estímulo pelo córtex não só é necessário para discriminar, como também para extinguir respostas de medo condicionado.

LeDoux, Romanski, e Xagoraris (1989) especularam que, na ausência de áreas sensoriais primárias, informações relacionadas ao medo potencial não podem ser



retransmitidas para certas regiões, como o córtex, o córtex pré-frontal e o hipocampo, áreas consideradas como cruciais no processamento de informação sensorial, consciência e memória declarativa. Na verdade, estudos experimentais confirmaram que o hipocampo é altamente eficiente na modificação de processos neurais na amígdala (GALLAGHER e CHIBA, 1996). Assim, quando a atividade da amígdala não é suficientemente controlada e inibida por esses módulos mais discriminativos, ela tende a dar origem a falsos alarmes de ameaça.

LeDoux (1986) observa que esse padrão de resposta é adaptável, porque caso um estímulo realmente ameaçador não fosse detectado, isso poderia ser fatal para o indivíduo; no entanto, um falso-positivo não envolve danos mais sérios ao organismo, considerando que ele pode ser modificado e alterado através de módulos mais discriminatórios. A reação de defesa pode ser abortada, se o estímulo for determinado como não ameaçador, com base na análise mais detalhada proporcionada pelas conexões córtex-amígdala. Assim, postergar os mecanismos de defesa até que os sistemas sensoriais corticais mais elaborados analisem o estímulo poderia ser desastroso.

Segundo a autora e de acordo com estes resultados, parece que um pré-processamento de ameaça potencial tende a provocar falsos alarmes, que ativam automaticamente tanto o aparato de respostas fisiológicas de medo (fuga ou luta), como o sistema de percepção sensorial consciente. No entanto, no cérebro sadio, esses efeitos podem ser modificados e extintos com um processamento mais discriminativo e elaborado realizado pelo córtex.

### **3.2.5 Teoria do Falso-Alarme no Transtorno do Pânico**

Para Windmann (1998) a perspectiva neurobiológica descrita acima se mostrou coerente com o modelo de Beck e Clark (1997) analisado anteriormente (seção 3.2.3). Ambas as perspectivas sugerem que uma pré-deteção de ameaça potencial é realizada por meio de um processo não discriminativo e automático, favorecendo, assim, mais respostas com falso-positivos do que falso-negativos. O mecanismo de resposta automática contempla todos os tipos de estímulos, pois como não é um processo discriminativo, não consegue separar os estímulos que são, na verdade, ameaçadores. Entretanto, ele pode ser alterado por um mecanismo de processamento mais elaborado realizado pelo córtex.

Sintomas cognitivos e fisiológicos de pânico e estados patológicos de ansiedade surgem do hiper-funcionamento de um sistema de pré-alarme, cuja base estrutural é relacionada intimamente com a amígdala e suas conexões com os sistemas transmissores de neuromoduladores ascendentes. O hiperfuncionamento resulta de uma tendência irracional para sinalizar ameaça potencial ao neocórtex que não é modificada adequadamente como deveria em pacientes com o TP e, possivelmente também em pacientes com transtorno de ansiedade generalizada (TAG). A hipótese inclui tanto uma hiperatividade da amígdala na presença de um estímulo neutro (não ameaçador) como também a idéia de uma intrínseca e espontânea hiperatividade da amígdala quando nenhum estímulo está presente e que justifique uma resposta automática. No último caso, o transtorno refletiria uma deficiência orgânica primária da amígdala; porém, em ambos, a resposta de falso alarme se manifesta.

Correspondentemente, a inabilidade do sistema cognitivo para modificar uma falsa ameaça de alarme pode estar relacionada com essa deficiência de duas maneiras. Uma possibilidade é que o sistema de pré-deteção de alarme recebe uma quantidade ou qualidade insuficiente de elementos discriminadores de áreas que são associadas com processos de análise conceitual e de memória de longo prazo como o hipocampo (DANTENDORFER *et al.*, 1996). A outra possibilidade é que a hiperatividade neural endógena da amígdala impede que um processo consciente e analítico seja executado eficazmente, porque falsos alarmes são repetidamente enviados para o córtex, de forma que o processamento consciente não pode ser executado em um nível mais elaborado. É importante notar que nenhuma das hipóteses implica necessariamente que a proposta de disfunção é determinada geneticamente. As microestruturas até mesmo no cérebro dos adultos estão sujeitas a significativas alterações estruturais e funcionais (plasticidade neural) e indicando que a disfunção pode ser o resultado de aprendizado e de experiências condicionadas. Assim, dizer que um fenômeno é causado por fatores psicológicos significa que processos cerebrais estão necessariamente envolvidos.

Como muitas teorias da neurociência computacional assumem (ARBIB, 1995), experiências individuais e tendências à resposta são armazenadas em forma de padrões e conexões sinápticas específicas, e o processamento neuronal ocorre na maneira como os neurônios integram esses padrões para responder aos estímulos específicos de entrada. Cada processo cognitivo tem o seu correlato neuronal específico, e conceitos psicológicos são apenas descrições mais abstratas dos estados neuronais subjacentes a esse processo. Assim, as manifestações cognitivas resultantes de fenômenos

neurobiológicos simplesmente refletem o fato de que nós não podemos “sentir” o processo neuronal subjacente. No entanto, processos neuronais não podem ser ignorados quando se trata de tentar compreender como funciona o sistema cognitivo.

### 3.2.6 A Dinâmica da Teoria do Falso-Alarme no Transtorno do Pânico

Com base nessa perspectiva monista, inúmeros sintomas cognitivos e fisiológicos que têm sido observados em ansiedade e ataques de pânico podem ser explicados (ver figura 3.1) sem a presença de contradições significativas entre aspectos biológicos e psicológicos (Windmann, 1998).

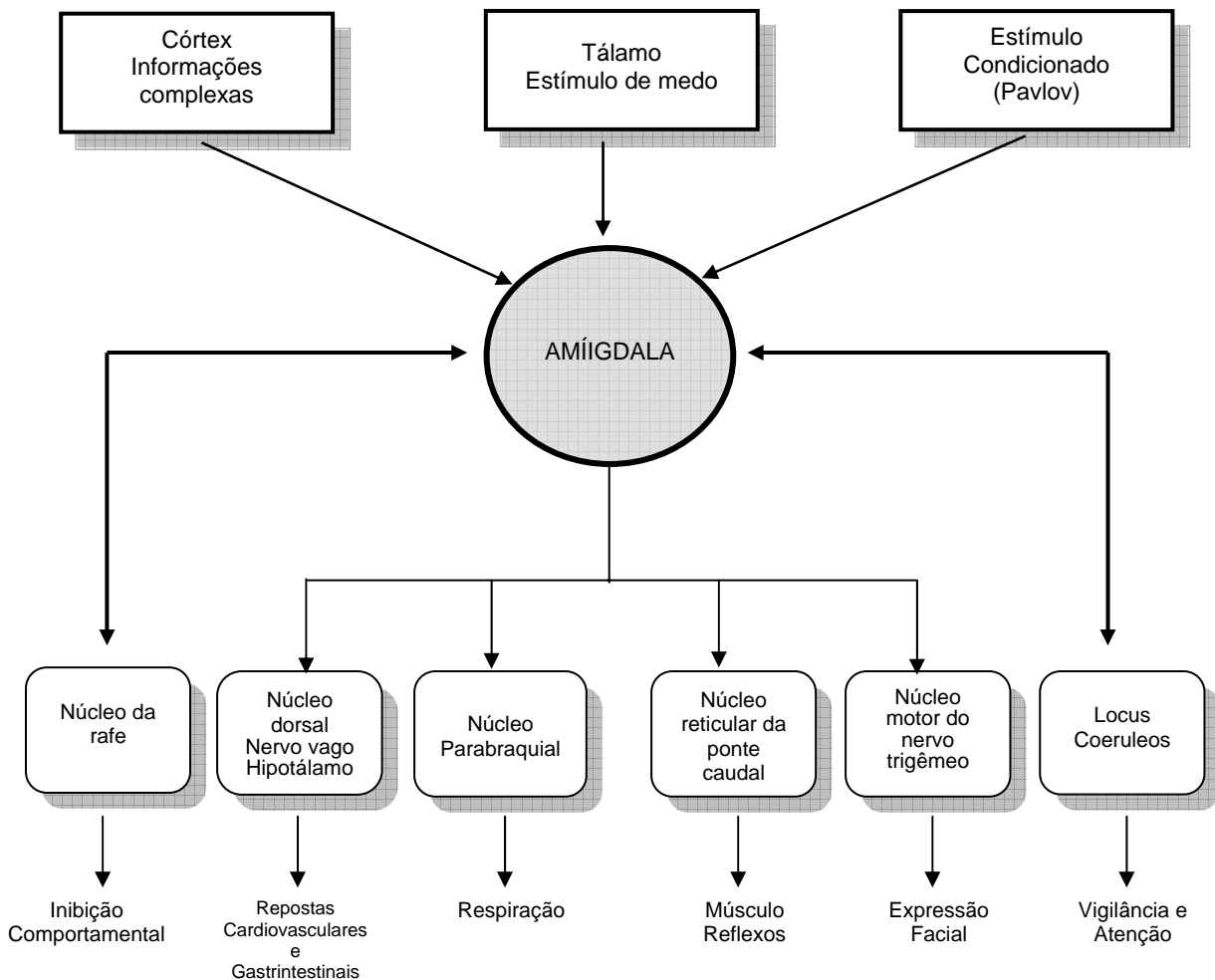


Figura 3.1 - Sintomas Cognitivos e Fisiológicos de Ansiedade extraídos a partir da Amígdala (Adaptado de Windmann , 1998)

Dentro desse contexto pode-se avaliar as implicações da perspectiva monista para o modelo cognitivo (CLARK, 1986) e o modelo psicofisiológico (EHLERS, 1989) do Transtorno do Pânico.

Sempre que o sistema de alarme de pré-atenção detectar ameaças potenciais, ele dispara respostas fisiológicas ativando recursos extras de atenção do sistema cognitivo. Desse modo, o sistema cognitivo é informado sobre a presença de ameaça potencial e, conseqüentemente, tenta concentrar sua atenção sobre esse estímulo. No entanto, nos casos de falsos alarmes de ameaça, como não existe um perigo real, o sistema cognitivo não consegue achar nenhuma explicação razoável para os mesmos. Simultaneamente, torna-se ciente das respostas fisiológicas que foram ativadas pelo sistema de alarme de pré-atenção pelos sintomas corporais de medo, como: palpitações, sensação de asfixia, tonturas, etc. No entanto, como não existe uma mudança real no ambiente que possa justificar essas respostas de uma maneira racional, o sistema cognitivo do indivíduo mergulha em um espaço de interpretação difuso.

Procurando por uma ameaça potencial, os únicos estímulos sensoriais que o sistema cognitivo consciente pode registrar são os de excitação autônomos. Conseqüentemente, o indivíduo passa a deduzir que os próprios sintomas fisiológicos poderiam ter causado a sensação de ansiedade, especialmente, se o sistema de pré-atenção continuar sinalizando ameaça potencial embora nenhum evento ameaçador possa ser identificado conscientemente. Assim, freqüentes e intensos falsos alarmes de ameaça chegam ao córtex e aos núcleos subcorticais de resposta autônomo ao mesmo tempo, resultando em interpretações cognitivas erradas de sensações corporais inofensivas, e também nas inadequadas associações de insuficiência física e alterações cognitivas com ameaça potencial.

Para Windmann (1998) existem outras observações sobre o transtorno do pânico que essa teoria pode ilustrar. Em primeiro lugar, um medicamento antidepressivo que afeta os sistemas de transmissão monoaminérgicos ascendentes, bem como sedativos não específicos como os benzodiazepínicos, devem se contrapor aos efeitos do sistema de alarme de pré-atenção. Provavelmente, esses agentes farmacológicos inibem a formação de oscilações neurais correlacionados com representações conscientes e metarrepresentações, e conseqüentemente ajudam a reduzir a experiência subjetiva de ansiedade além das respostas fisiológicas inadequadas. Segundo, o fato de a amígdala também estar conectada com núcleos centrais de regulação respiratória explica os problemas de sufocação que ocorrem durante os ataques de pânico, que, na maioria das

vezes ocorrem simultaneamente com intensos sentimentos subjetivos de ameaça e catástrofe. Terceiro, o fato de existir uma grande variabilidade na fenomenologia do transtorno não contradiz a suposição básica de uma disfunção no processo cerebral (neuronal).

Segundo Windmann (1998), o cérebro humano é um sistema dinâmico altamente complexo, caracterizado por inúmeras projeções de circuitos neuronais reentrantes. Assim, pequenas perturbações nas condições iniciais podem levar a diferentes resultados, na medida em que qualquer processo funcional (normal) ou disfuncional (anormal) pode ser amplificado ou atenuado, dependendo das condições iniciais do sistema. Em termos psicológicos, essas diferentes condições iniciais podem ser referidas como: percepções sensoriais; convicções, imaginação e antecipações; experiências passadas; foco atencional, etc. No entanto, é importante notar que todos esses eventos cognitivos são implementados em um nível neuronal específico e podem assim ter uma influência direta sobre outros processos neurobiológicos, incluindo o mecanismo de pré-deteção subcortical de ameaça.

No trabalho de Gloor (1992), foi mostrado que a estimulação da amígdala realizada durante uma intervenção cirúrgica, provocou intenso medo, incluindo sensações viscerais, efeitos cognitivos e recordações desagradáveis. Inversamente, lesões ou morte celular da amígdala conduzem a uma dramática perda de emocionalidade, que inclui: a incapacidade de reconhecer rostos, lembrar histórias emocionais e para evitar estímulos que tenham sido anteriormente classificados como assustadores (DAMASIO, 2000; LEDOUX, 2000).

Os elementos fundamentais do quadro teórico, aqui apresentados pela autora são coerentes com muitos outros resultados que consideram o papel relevante da amígdala na produção de medo e da ansiedade (GODDARD e CHARNEY, 1997; LEDOUX, 2000; GORMAN *et al.*, 2000; KRYSTAL *et al.*, 2001; BRANDÃO *et al.*, 2003; CANNISTRANO e RAUSCH, 2003; CHARNEY, 2004; ETKIN *et al.*, 2005; GRAEFF, 2004; SOTRES-BAYON *et al.*, 2004).

Para Windmann (1998) a convicção de que a amígdala é responsável pela produção do medo está bem estabelecida na literatura da neurociência, sugerindo que esta região desempenha um papel crucial para a compreensão da ansiedade patológica. Embora a presente hipótese seja apenas o primeiro passo apontando para as possíveis soluções das contradições aparentes entre as perspectivas biológicas e psicológicas, o próximo assunto de interesse para projetos de investigação interdisciplinares poderia ser

a pergunta de como e por que a amígdala pode tornar-se hiper-sensível e ter papel predominante e desinibidor em pacientes com transtornos de ansiedade.

### **3.3 A proposta de Goddard e Charney (1997)**

#### **3.3.1 Considerações Iniciais**

Embora o tratamento clínico e a terapia cognitivo-comportamental apresentem resultados benéficos, a etiologia do transtorno permanece obscura, pois ainda não foram encontrados mecanismos eficazes de tratamento. Um maior conhecimento da neuroanatomia pré-clínica e da neurofisiologia neuronal de estruturas cerebrais relevantes para o medo e ansiedade fornece um novo panorama (insight) sobre a neurobiologia do pânico (GODDARD e CHARNEY, 1997). A proposta central do artigo envolve um modelo funcional integrado do medo e da ansiedade que permitirá a montagem de um quadro conceitual mais amplo sobre o transtorno.

#### **3.3.2 Neuroanatomia Funcional do Medo e da Ansiedade**

Segundo os autores uma compreensão mais aprofundada das principais estruturas neuronais responsáveis pelo comportamento de medo e ansiedade nos mamíferos é necessária para a geração de novas hipóteses clínicas sobre desordens de ansiedade como no Transtorno do Pânico. Estruturas neuronais subjacentes ao pensamento de medo e ansiedade podem ser supostamente associadas a substratos anatômicos. Mecanismos especialmente relevantes neste contexto incluem medo condicionado, que envolve a aquisição de aprendizado como resposta a estímulos ameaçadores específicos. Um outro tipo de aprendizado de resposta ao medo condicionado pode estar relacionado a um lugar ou situação específica, no qual vários estímulos podem tornar-se associados com comportamento temeroso (medo contextual). Esse tipo de medo contextual pode ser útil para a compreensão da complexidade envolvida com as desordens de ansiedade humana, como o transtorno do pânico, enquanto o medo condicionado pode ser a base neurofisiológica de fobias específicas.

Nesse contexto Goddard e Charney (1997), enfatizam a importância da amígdala, que é anatômica e idealmente localizada para coordenar os comportamentos de defesa, pelo fato de possuir projeções aferentes e eferentes com um grande número de estruturas (corticais e sub-corticais) que implicam em medo e ansiedade.

Como visto no capítulo anterior (seções 2.6.1 e 2.7.2), algumas das principais projeções da amígdala incluem: córtex primário e de associação sensorial; córtex pré-frontal; hipocampo; tálamo; hipotálamo; o núcleo monaminérgico (*locus coeruleus*, núcleo dopaminérgico) e o núcleo parabraquial. Uma vez que os estímulos são recebidos e processados pela amígdala, as mensagens resultantes deste processo são enviadas por caminhos aferentes para várias estruturas, entre elas o *locus coeruleus* que possui cerca de 50% dos neurônios noradrenérgicos do SNC. Além disso, sua estimulação produz quase todas as reações fisiológicas e autonômicas do pânico.

Como as projeções aferentes de vários sistemas cerebrais importantes relacionados com o medo chegam à amígdala, ela se torna uma área determinante no processamento e interpretação desses estímulos. Muitas conexões aferentes são reciprocamente conectadas, o que garante um nível de complexidade ainda maior quando se procura estabelecer um modelo integrador para fenômenos relacionados com o medo e a ansiedade.

### 3.3.3 Modelo Neuronal do Medo e da Ansiedade

O modelo proposto por Goddard e Charney (1997) inclui estruturas e vias envolvidas na transmissão de dados sensoriais para áreas de processamento no córtex, córtex entorhinal, áreas do sistema límbico (amígdala e hipocampo) e estruturas cerebrais (*locus coeruleus* e PGI - Núcleo Paragigante Celular). Depois que uma ameaça ou um estímulo de medo é avaliado através de um processo que integra experiências passadas e presentes, as áreas de processamento (córtex orbitofrontal e amígdala) formulam e selecionam uma resposta de medo ou ansiedade.

As principais estruturas que implementam a resposta ao estímulo incluem o *locus coeruleus* (disparos autônomo de noradrenalina, ativação de respostas neuroendócrinas através do hipotálamo e respostas periféricas e autônomas através do PGI), o hipotálamo (componentes autônomo de resposta neuroendócrina ao medo), núcleo motor dorsal do vago (ativação do sistema nervoso parassimpático), núcleo parabraquial (medo induzido e hiperventilação), núcleo trigeminal e núcleo motor facial (expressão facial de medo), o striatum e a matéria cinza periaquedutal - MCP (comportamentos defensivos - fuga ou luta e rigidez do corpo).

Nesse modelo, a amígdala é o centro do medo e da ansiedade devido as suas extensas conexões aferentes e eferentes com outras estruturas cerebrais relevantes

relacionadas ao processo neural de comportamento de medo e ansiedade. Esse modelo integrado do transtorno proposto por Goddard e Charney (1997) está em sintonia com os referenciados na seção 3.2.6.

### **3.3.4 Resultados de Neuroimagem em pacientes com o Transtorno do Pânico**

Resultados de neuroimagem (CANNISTRANO e RAUSCH, 2003; KRYSTAL *et al.*, 2001, ETKIN *et al.*, 2005) sugerem que os pacientes com TP apresentam anormalidades estruturais e funcionais no cérebro. Em geral, há algumas evidências de lesões no hipocampo e na região parahipocampal direita em pacientes com o transtorno. Anormalidades corticais frontais também foram relatadas nos pacientes com a condição, mas não está claro se fazem parte de um mecanismo comum em pacientes com ansiedade patológica e que pode envolver outras estruturas, como o giro cingulado anterior. Para Goddard e Charney (1997), as técnicas de neuroimagem proporcionam uma rara oportunidade de integrar a neuroanatomia funcional, a neuroquímica e fenomenologia do transtorno. Segundo Etkin *et al.* (2005), a psicoterapia é usada para tratar uma grande variedade de doenças mentais, mas, surpreendentemente, pouco se sabe sobre seus mecanismos biológicos, quando comparados com a farmacoterapia. Com a utilização da neuroimagem, os benefícios são consideráveis, já que é possível refinar diagnoses clínicas e prever resultados de tratamento utilizando psicoterapia.

### **3.3.5 Neuroquímica do Transtorno**

Segundo Goddard e Charney (1997), a investigação clínica sobre o neuroquímica do TP tende a se concentrar em um sistema particular de neurotransmissores. Os pesquisadores utilizam as ferramentas da farmacologia disponíveis para descobrir diferenças de comportamento fisiológico e respostas neuroendócrinas, entre pacientes e grupos de controle. Os dados coletados reforçam a hipótese de anormalidades específica no sistema em questão. A seguir são analisados os principais sistemas de neurotransmissores considerados no transtorno.

#### **3.3.5.1 Norepinefrina**

Um grupo considerável de evidências envolve o sistema de norepinefrina na fisiopatologia e tratamento do TP. Anormalidades no receptor adrenérgico



(adrenoreceptor) pré-sináptico  $\alpha_2$  (alfa2) foram identificadas em estudos realizados com o  $\alpha_2$ -antagonista ioimbina e o  $\alpha_2$ -agonista clonidina no TP. Os pacientes com transtorno do pânico são anormalmente sensíveis aos efeitos da ioimbina apresentando uma alta taxa de ataques de pânico acompanhada pelo aumento dos níveis plasmáticos do metabolizador de norepinefrina 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (MHPG) (CHARNEY *et al.*, 1995 ; BERNIK e MELLO, 2004 ; KRYSTAL *et al.*, 2001; LI *et al.*, 2001).

Sensibilidade a ioimbina é relativamente específica para o TP, sendo uma notável exceção para o stress pós-traumático (GRAEFF, 2003A). Curiosamente, os pacientes com transtorno do pânico também têm respostas anormal a clonidina. Eles apresentam maior hipotensão arterial, diminuição do plasma MHPG e menor sedação quando comparados com grupos de controle, sugerindo hipersensibilidade aos receptores  $\alpha_2$  (CHARNEY *et al.*, 1992; CHARNEY, 2004; MATHEW *et al.*, 2001). O sistema de norepinefrina tem também implicações na resposta de pacientes com TP ao tratamento com triglicerídeos antidepressivos e inibidores de monoamino-oxidase, agentes que diretamente modulam o funcionamento da norepinefrina (GODDARD e CHARNEY, 1997; BERNIK e MELLO, 2004; KRYSTAL *et al.*, 2001).

### 3.3.5.2 Serotonina

Existe uma farta literatura pré-clínica sobre o papel da serotonina na patogênese da ansiedade. Adicionalmente, um grande número de estudos clínicos compreensivelmente revisados avalia o papel da serotonina no TP (HANDLEY,1995; GODDARD *et al.*, 1993; GRAEFF, 2005; BERNIK e MELLO, 2004; KRYSTAL *et al.*, 2001; MARON e SHLIK, 2006; STAHL, 2002A, STAHL, 2002B).

Segundo Goddard e Charney (1997), vários subtipos de receptores de serotonina têm sido relacionados no TP. Embora a função da serotonina na patofisiologia do transtorno exija uma avaliação mais detalhada, o seu papel no tratamento do TP é mais comprovado, com a crescente evidência da eficácia clínica dos inibidores seletivos de recaptação da serotonina (SRRIs). Pesquisas recentes sugerem que parte do mecanismo de melhora clínica com uso de SRRIs nos pacientes com TP é devido à interação serotonina-norepinefrina (MORENO *et al.*, 1999 ; GRAEFF, 2003B; GRAEFF, 2004; GORMAN *et al.*, 2000).

### **3.3.5.3 Lactato e Dióxido de Carbono**

Existe uma expressiva base de dados sobre os efeitos panicogênicos do lactato e do dióxido de carbono no TP (BERNIK e MELLO, 2004; KRYSTAL *et al.*, 2001, GRAEFF, 2005). No entanto, apesar deste vasto conjunto de dados, os mecanismos subjacentes a esses efeitos neurobiológicos permanecem obscuros. Em pânico induzido por lactato é possível observar as características do transtorno, que são atenuadas com a utilização de farmacologias anti-pânico adequadas.

Para Goddard e Charney (1997) mudanças agudas no nível de dióxido de carbono também podem precipitar ataques de pânico em pacientes com o transtorno. Por exemplo, hiperventilação voluntária causa hipocapnia e induz sintomas pânicos. Curiosamente hiperventilação produz um aumento desproporcionado de lactato no cérebro em pacientes com o transtorno, possivelmente induzido pela hipocapnia que provoca a diminuição no fluxo sanguíneo cerebral. Hiperapnia aguda, produzida pela respiração contínua de uma mistura contendo 5% de dióxido de carbono, também é patogênica. O fato de que tanto hipocapnia como hiperapnia disparam ataques de pânico em pacientes com o TP não é facilmente explicado.

Flutuações no nível de dióxido de carbono e lactato podem provocar AP por ativação de um de falso alarme de asfixia em pacientes que têm hipersensibilidade pré-existente no seu sistema de mecanismos de alarme (ISOLAN *et al.*, 2001) e (GRAEFF *et al.*, 2005).

### **3.3.5.4 Benzodiazepínicos e Ácido Gama-Aminobutírico (GABA)**

Segundo Goddard e Charney (1997), receptores agonistas de benzodiazepina produzem inibição neuronal por modulação de receptores do GABA que conduz a uma variedade de efeitos farmacológicos, inclusive efeitos ansiolíticos, relaxamento muscular e sedação. Antagonistas de benzodiazepina substituem o receptor de benzodiazepina sem produzir efeitos farmacológicos, enquanto os antagonistas inversos, como beta-carbolina é ansiogênico e pró-convulsivo. Receptores agonistas de benzodiazepina potentes, como alprazolam e clonazepam, têm alcançado significantes resultados no efeito antipânico e são considerados farmacoterapias padrão para o transtorno. Vários grupos de pesquisa analisaram com mais cuidado anormalidades no receptor de benzodiazepina em pacientes com o transtorno. Alguns dados sugerem menor sensibilidade de receptores benzodiazepínicos nessa população. O antagonista

benzodiazepínico flumazenil foi considerado um agente panicogênico em pacientes com o transtorno, mas não no grupo de controle de indivíduos saudáveis. Assim, pacientes com o TP podem ter uma anormalidade intrínseca a receptores benzodiazepínicos ou uma deficiência em um agente ansiolítico endógeno.

Embora vários estudos (MACIEL, 1993; GRAEFF, 2005; ANDREATINI *et al.*, 2001; BRANDÃO *et al.*, 2003, STAHL, 2002B) tenham demonstrado a eficácia do tratamento farmacológico com benzodiazepínicos para esse transtorno, uma proporção significativa dos pacientes permanece sintomática após o tratamento agudo. Apesar de respondem ao tratamento agudo a maioria não apresenta uma remissão completa, indicando que o TP é uma doença crônica e, como tal, seu tratamento deve ser mantido por um período longo. A boa eficácia, seu rápido início de ação e os efeitos adversos favoráveis tornaram os benzodiazepínicos fármacos úteis no tratamento do TP.

Entretanto, por se tratar de uma condição crônica que exige o uso de medicamento por um tempo prolongado, a monoterapia com benzodiazepínicos passou a não ser considerada a primeira escolha no tratamento do TP, em função do risco de dependência (MANFRO, 2000).

### **3.3.5.5 Peptídeos**

O papel da colecistocinina (CCK) e outros neuropeptídeos têm gerado grande interesse no TP. Tudo leva a crer que os efeitos ansiogênicos do CCK são mediados através do receptor CCK<sub>B</sub>. Pacientes com TP que não usam drogas são mais sensíveis às propriedades ansiogênicas do antagonista CCK-4 do receptor CCK<sub>B</sub> e da pentagastrina, do que grupos de controle de indivíduos saudáveis, o que é consistente com a alta sensibilidade ao receptor pós-sináptico CCK<sub>B</sub> em pacientes com o transtorno (GODDARD e CHARNEY, 1997, GRAEFF, 2007).

Outros peptídeos envolvidos na ativação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) não são usuais em pacientes com TP. Por exemplo, alguns pesquisadores (GRAEFF *et al.*, 2005; GRAEFF, 2007; STAHL, 2002B) têm observado respostas atenuadas ao hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) em respostas ao CRF em pacientes com TP. No entanto, os níveis de CRF no líquido cefalorraquidiano nos pacientes com TP foram semelhantes aos grupos de controle em um estudo, sugerindo que a hipersecreção de CRF não é parte da patofisiologia do TP, em contraste com a depressão e o stress pós-traumático.

Outro neuropeptídeo de interesse no TP é neuropeptídeo Y. Dados recentes indicam que os níveis de plasma do neuropeptídeo Y são anormalmente elevados no TP, refletindo talvez uma resposta compensatória a uma superatividade do sistema de norepinefrina. Agonistas do receptor do neuropeptídeo Y-1 são um alvo promissor para o desenvolvimento de medicamentos ansiolíticos (STAHL, 2002B; BERNIK e MELLO, 2004; KRYSTAL *et al.*, 2001, ANDREATINI *et al.*, 2001). Outras avaliações de neuropeptídeos e sua interação com os sistemas clássicos de neurotransmissores no TP se justificam na opinião dos autores.

### **3.3.6 Neurobiologia integrada do Transtorno do Pânico**

Segundo Goddard e Charney (1997), esse modelo permite analisar o desenvolvimento da patologia de uma maneira mais abrangente através da interação dos sistemas neuronais, ao contrário dos anteriores, em que a patofisiologia do TP estava excessivamente centrada em uma estrutura neuronal ou um sistema neurotransmissor específicos. Embora inicialmente úteis, esses modelos são limitadas no seu poder explicativo e preditivo, na medida em que a literatura sobre a patofisiologia do transtorno se tornou mais complexa e aparentemente contraditória.

A integração da neuroanatomia funcional e da neurobiologia clínica proporciona um entendimento mais amplo das características clínicas e do curso do transtorno. Ataques de pânico podem ser vistos como resultando de anormalidades específicas no sistema eferente do modelo. Por exemplo, uma hiperatividade no sistema de norepinefrina do *locus coeruleus* ou do núcleo parabraquial (possível local do suposto mecanismo de alarme de sufocação) pode ser a base neural de ataques de pânico espontâneos e noturnos, resultados também observados nos trabalhos de Stahl (2002A) e Mezzasalma *et al.* (2004).

Para Goddard e Charney (1997), patologia na parte do modelo neuronal que realiza o processamento do sinal (estímulos de entrada) pode responder por outras características do TP. Por exemplo, o mecanismo neural de medo e do condicionamento contextual coordenado pela amígdala e outras estruturas associadas fornecem um modelo razoável para o surgimento dos comportamentos na presença de agorafobia. O rompimento do mecanismo neural que dá suporte ao processo de eliminar ou reduzir uma resposta condicionada pode aumentar nossa compreensão nos tratamentos de difícil controle e crônicos do transtorno.

Segundo Goddard e Charney (1997), o mecanismo neural de comportamento de sensibilização fornece uma estrutura para a compreensão do trauma na vida dos pacientes com o aparecimento das manifestações clínicas do pânico. O processo de sensibilização pode responder pela cronicidade e recorrência da doença em certos casos.

Em relação aos neurotransmissores associados aos mecanismos neurais discutidos anteriormente, os autores destacam a serotonina, noroepinefrina, dopamina, NMDA(n-metil-d-aspartato), o glutamato, o GABA benzodiazepínico, CRF(corticotropin-releasing-factor) e possivelmente, outros neuropeptídeos como o colecistocinina (CCK) e o neuropeptídeo Y.

Para Goddard e Charney (1997), a patologia nos sistemas aferentes do modelo neuronal proposto pode responder por outras características clínicas do TP, como hipocondria e sensação de sensibilidade. Uma neurobiologia integrada do TP assegura uma melhor compreensão dos mecanismos eficazes de tratamento. Psicoterapias, particularmente a cognitiva, e terapias comportamentais podem favorecer a interrupção de mecanismos de medo e condicionamento contextual. Essas terapias também podem facilitar a extinção da patologia fóbica pela aquisição de inibidores condicionados (sinais que competem e modulam o medo condicionado). Aquisição de inibidores condicionados pode envolver uma ligação entre o núcleo da estria terminal, amígdala e hipocampo. Psicoterapia também pode trabalhar no nível molecular para alterar a expressão de tensão-relacionada e síntese de proteína, ou na influência de mecanismos, tais como a potencialização de longo prazo, que tem implicações no aprendizado e na aquisição de memória em estruturas neuronais relacionadas com medo.

Os autores consideram que uma melhor compreensão da neuroanatomia funcional do medo e da ansiedade pode resultar em um modelo mais completo para os mecanismos capazes de assegurar o êxito do uso da farmacoterapia no transtorno. No futuro, pode-se pensar no desenvolvimento de drogas capazes de atuar em alguns neuropeptídeos ou neurotransmissores específicos, além do tratamento clássico utilizado no transtorno. Assim, seria possível o desenvolvimento de fármacos altamente seletivos e que atuassem em estruturas anatômicas fortemente relacionadas com o medo e ansiedade como a amígdala.

Goddard e Charney (1997) sugerem também que uma avaliação funcional da neuroanatomia do TP pode fornecer um ponto de partida interessante (frutífero) para gerar e testar hipóteses de novas pesquisas na natureza dessa condição. Algumas das principais estruturas discutidas em nosso modelo neuronal já foram relacionadas na

fisiopatologia do pânico em estudos utilizando técnicas de imagem como os citados anteriormente (item 3.3.4). A habilidade de tais técnicas para traçar eventos elétricos e químicos com grande precisão anatômica, nos permite examinar mais claramente a psicopatologia do pânico e sua base neurobiológica de forma mais clara.

### **3.4 Considerações**

Os dois modelos descritivos discutidos colocam a amígdala no centro do processo gerador de impulsos primários que ativam os demais circuitos neuronais envolvidos com os mecanismos de defesa. Funcionando como um depósito de memória emocional, a amígdala gera impulsos que provocam reações instantâneas e planejadas para ativar ações que têm como objetivo principal zelar pela segurança do indivíduo, ativando os mecanismos de defesa necessários. Todo o aparato cognitivo e fisiológico que é colocado à disposição do organismo para se contrapor a uma eventual ameaça, requer necessariamente a participação desse órgão primitivo, que é um legado não desprezível da evolução humana.. A sua remoção é capaz de tornar o indivíduo emocionalmente incapacitado, retirando do mesmo sua habilidade de discernimento em relação aos aspectos envolvidos com emoção, como também os relacionados a ameaças potenciais.

A relação entre emoção e razão deve ser harmoniosa, de tal maneira que excessos de energia emocional possam ser corrigidos pelo aparato racional vigente desempenhado pelo córtex. Déficits orgânicos nesse mecanismo primário podem acarretar uma série de desordens mentais, entre elas o TP, na medida em que os mecanismos conscientes e mais discriminativos não são capazes de eliminar e, até mesmo, compensar os sinais recorrentes e difusos de perigo enviados pela amígdala.

No próximo capítulo será apresentado e discutido um modelo neurocomputacional que se propõe a integrar aspectos cognitivos e fisiológicos do Transtorno do Pânico baseado nas idéias aqui discutidas.

# Capítulo 4 - Modelo Integrador

## 4.1 Considerações Iniciais

Entre os vários modelos descritivos para o Transtorno do Pânico (TP) existentes na literatura (CLARK, 1986; BALLENGER, 1989; EHLERS, 1989; WINDMANN, 1998; GORMAN *et al.*, 2000; CASEY *et al.*, 2004) o proposto por Goddard e Charney (1997) nos pareceu o mais interessante pelo fato de apresentar uma circuitaria cerebral que realmente parece estar relacionada com o transtorno.

O modelo descritivo proposto por Goddard e Charney tenta explicar de uma forma mais integrada o TP, e sua utilização não só permite um maior entendimento da condição, como também coloca uma hipótese de trabalho importante, na medida em que a origem do transtorno ainda é bastante difusa.

Do ponto de vista da neurociência computacional ele é bastante modelável o que não acontece com muitos outros modelos que envolvem interação cérebro-corpo. Os demais modelos teóricos propostos e analisados no capítulo anterior são descritivos e fluídos em demasia, e por não serem delimitados, não ensejam a criação de uma proposta mais formal e capaz de ser implementada computacionalmente.

Assim e ao contrário dos demais, as idéias de Goddard e Charney permitem uma aproximação mais aderente e precisa do ponto de vista neurocomputacional. O modelo proposto pelos autores é integrador no sentido de envolver uma circuitaria cerebral específica e algumas questões de percepção e cognição, sendo, portanto integrador no sentido mente-corpo e não do ponto de vista do que acontece com a respiração, batimento cardíaco ou outros sintomas fisiológicos decorrentes da doença. Como o Transtorno do Pânico se estabelece na fronteira mente-corpo, o modelo proposto é uma ferramenta importante para auxiliar no entendimento dessa condição clínica.

## 4.2 O Modelo Integrador

A proposta básica do modelo de Goddard e Charney é que o TP pode resultar simultaneamente de interpretações cognitivas equivocadas realizadas pelo córtex (CTX) e de algum déficit neurobiológico na amígdala (AMD). Nesse modelo, a amígdala é o centro das respostas ao medo e a ansiedade, porque é ao mesmo tempo eferente e

aferentemente conectada com várias estruturas neuronais envolvidas com mecanismos autonômicos de defesa. Adicionalmente, ela exerce uma função de ligação fundamental para os processos neurais envolvidos com o comportamento do organismo em relação ao medo e ansiedade e seu condicionamento, sensibilização e extinção. Assim, de uma perspectiva anatômica a AMD aparece como uma estrutura central que coordena os componentes: cognitivo, afetivo, neuroendócrino, cardiovascular, respiratório e muscular, associados ao medo e a ansiedade.

Sendo a AMD um órgão primitivo e com poucos neurônios, sua capacidade de análise é grosseira e rápida, confundindo, na maioria das vezes, estímulos não perigosos com perigosos. Essas características são responsáveis por disparos fisiológicos que colocam o indivíduo em estado de alerta (reação de fuga ou luta) e que são desejáveis até certo ponto. Na medida que esses disparos ultrapassam um limiar aceitável, é gerado um estado de ansiedade contínuo (alerta) que proporciona a manifestação de um elenco de sintomas presentes no TP.

A inibição desse estado de alerta é realizado pelo CTX, que é um órgão mais recente dentro da evolução filogenética, com muitos neurônios, e capaz de realizar uma análise mais fina, embora mais lenta, dos estímulos de entrada, separando o que efetivamente é ameaça do que não é ameaça. O descompasso entre os tempos de resposta da AMD e do CTX é estabelecido biologicamente pela diferença na composição neural de cada um (menos ou mais neurônios).

A função do sistema de pré-alarme implementado pela AMD é a de amparar e preparar o organismo contra eventuais ameaças potenciais. Em um organismo sadio os falso-positivos gerados pela AMD são inibidos por um mecanismo de correção realizado pelo sistema cortical, e que é capaz de restabelecer o equilíbrio.

Havendo uma quebra na homeostase desse sistema, ou seja, quando registros de ameaça gerados pela AMD para um estímulo externo não são devidamente inibidos pelo CTX, é gerado um estado de alerta contínuo e compatível com a sintomatologia apresentada pelos portadores da síndrome. Por outro lado, defeitos no CTX também são capazes de gerar os mesmos sintomas já que não conseguem inibir os disparos gerados pela AMD.

O modelo contempla as características funcionais da AMD e do CTX e como degenerações nessas características podem alterar de maneira significativa os estados fisiológico e emocional dos indivíduos.



A figura (4.1) abaixo exibe a estrutura funcional do modelo integrador a partir do modelo descritivo proposto por Goddard e Charney.

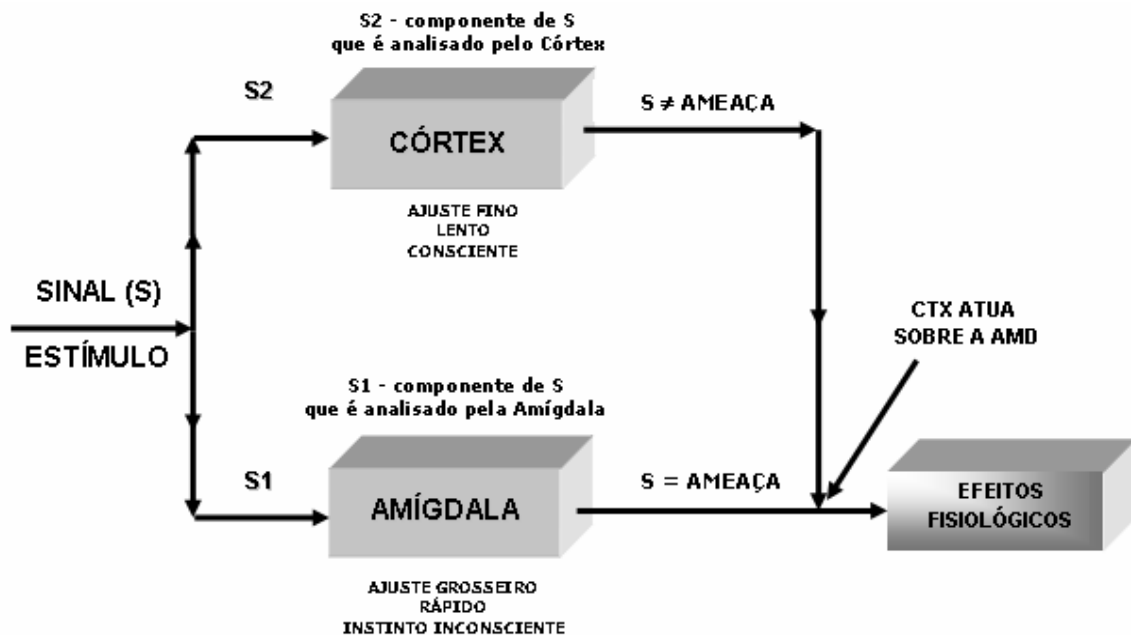


Figura 4.1 Modelo Integrador de Goddard e Charney

Para o modelo foram consideradas as seguintes hipóteses funcionais:

1. No funcionamento do modelo tanto o CTX como a AMD aprendem o que é e o que não é ameaça a partir de um processo de aprendizagem que tem por base a plasticidade neuronal.
2. Por ser um órgão arcaico a interpretação da AMD está fortemente carregada de experiência passada (condicionamento). Isso significa que ao longo da evolução filogenética alguns estímulos foram selecionados como fontes de ameaças à sobrevivência da espécie.
3. As componentes de (S) analisadas pela AMD (S1) e pelo CTX (S2) são iguais.

Esse modelo é particularmente atraente porque consegue explicar características do transtorno, tanto do ponto de vista cognitivo como biológico a partir de um aparato relativamente simples tomando por base uma estrutura centrada na AMD e no CTX.

### 4.3 O Modelo Integrador com Normalidade

A Figura 4.2, a seguir, ilustra o modelo descritivo funcional proposto por Goddard e Charney sem a presença da patologia. A homeostase se estabelece na medida em que o CTX consegue inibir os disparos gerados pela AMD.

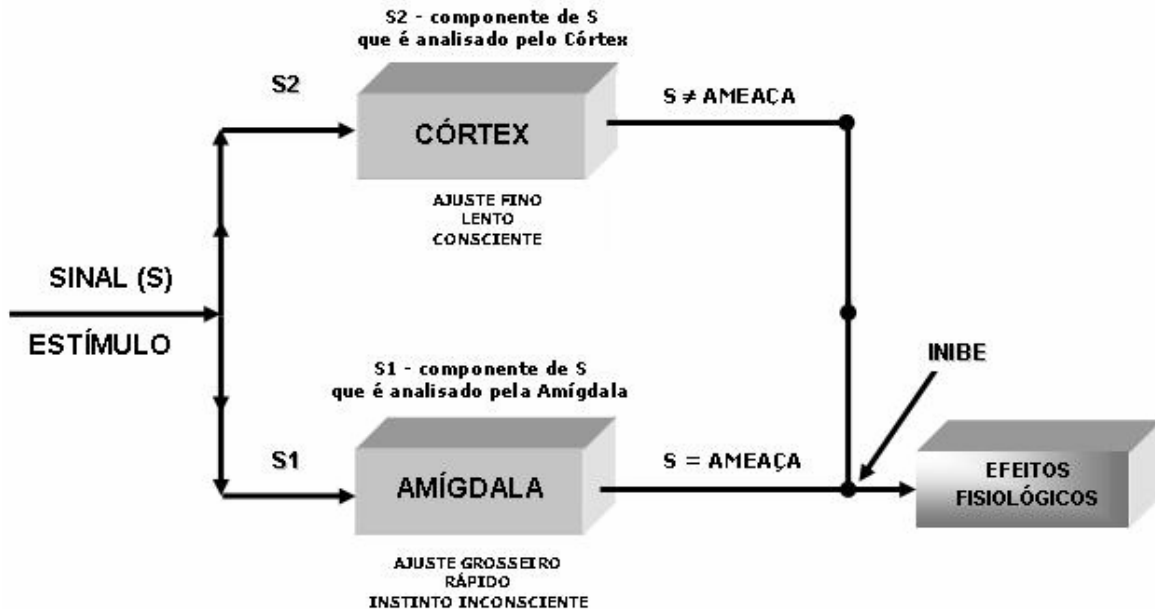


Figura 4.2 Modelo Integrador de Goddard e Charney (Normalidade)

Nessa figura, pode-se observar como seriam as atividades normais de resposta a um estímulo externo (S), produzidas pelo córtex e pela amígdala em um organismo sadio (normalidade). A interpretação de que um estímulo (S) é uma ameaça, gerada pela amígdala a partir de uma análise grosseira e rápida, é inibida pela avaliação mais lenta, porém racional, realizada pelo córtex, de que esse estímulo não representa de fato uma ameaça. Nesse processo de normalidade, nenhuma patologia é desenvolvida e efeitos fisiológicos recorrentes e não desejáveis são devidamente inibidos pela ação do córtex.

Assim, o modelo proposto estabelece a integração entre os aspectos fisiológicos e cognitivos representados respectivamente pela AMD e pelo CTX.

O processo de análise de um estímulo (S), considerando normalidade se estabelece então nos seguintes passos:

- Um estímulo externo (S) chega ao sistema sensorial.
- AMD  $\Rightarrow$  analisa uma parte do estímulo (S), no caso (S1) usando um ajuste grosseiro, inconsciente, instintivo, rápido e detecta (S) como ameaça.

- AMD  $\Rightarrow$  gera uma resposta imediata de Fuga/Luta e vários efeitos fisiológicos para o organismo se contrapor a ameaça potencial.
- CTX  $\Rightarrow$  analisa uma parte do estímulo de entrada (S), no caso (S2) usando um ajuste fino, consciente e mais lento e detecta que (S) não é ameaça.
- CTX  $\Rightarrow$  envia um sinal (sinapses inibitórias) para bloquear a falsa interpretação da AMD, restabelecendo o equilíbrio do sistema.

A figura abaixo exibe o gráfico temporal da reação de Fuga/Luta a partir do circuito com Normalidade.

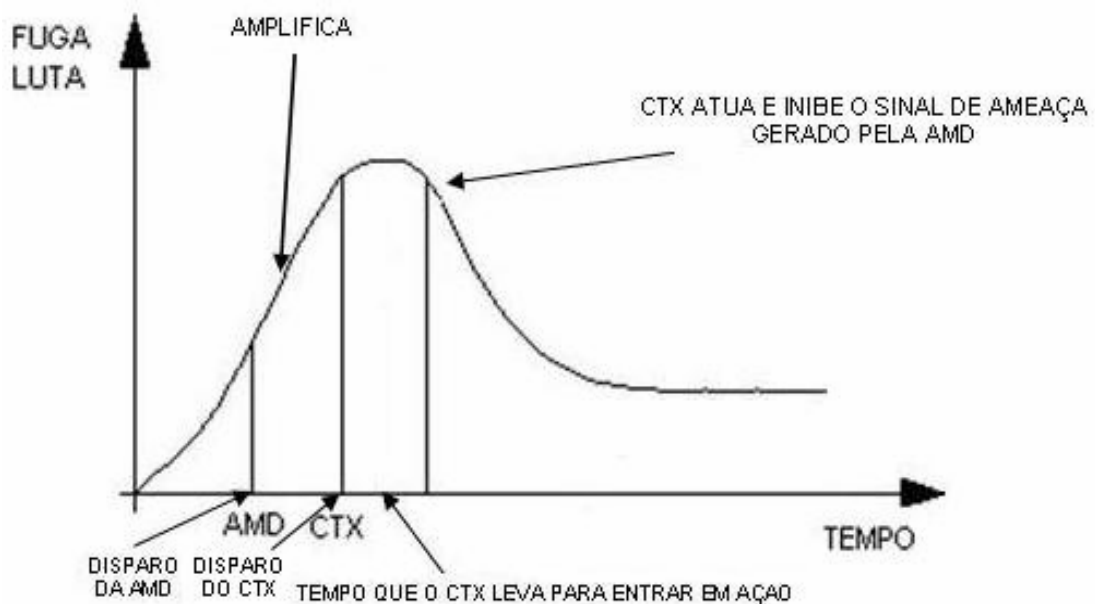


Figura 4.3 - Reação de Fuga/Luta (com Normalidade)

O partir do disparo da AMD, os mecanismos de defesa são acionados através da ativação (liberação) de respostas fisiológicas que requisitam recursos extras de atenção do sistema cognitivo. A resposta de Fuga/Luta é amplificada até o momento que o CTX, utilizando um processo mais discriminativo, determina que o estímulo não representa, de fato, uma ameaça. O falso alarme (falso-positivo) é, então, desligado através de sinapses inibitórias enviadas pelo CTX para a AMD, como comentado anteriormente.

## 4.4 O Modelo Integrador sem Normalidade

Sintomas do transtorno podem ser obtidos e explicados pelo modelo quando algumas características da AMD e do CTX se manifestam. A homeostase desse modelo pode ser rompida de duas maneiras:

- Caso-01 - quando todos os estímulos são classificados como ameaça por um déficit neurobiológico na AMD (hipersensibilidade). Nesse caso, o CTX não consegue inibir os efeitos fisiológicos consequentes.
- Caso-02 - quando o CTX erra na análise do impulso externo (S) e o classifica como ameaça. Esse estímulo passa, então, a ser percebido e classificado como ameaça, através de um processo de aprendizagem realizado pela AMD e pelo CTX. Assim, da próxima vez que o estímulo (S) ocorrer, ele será detectado mais rapidamente pelo conjunto (CTX + AMD) como ameaça. O processo é, então, realimentado de forma errada para vários estímulos externos e de maneira crescente, gerando a patologia (medo do medo-pânico).

### Caso-01 AMD patológica (super-excitada) e CTX sadio

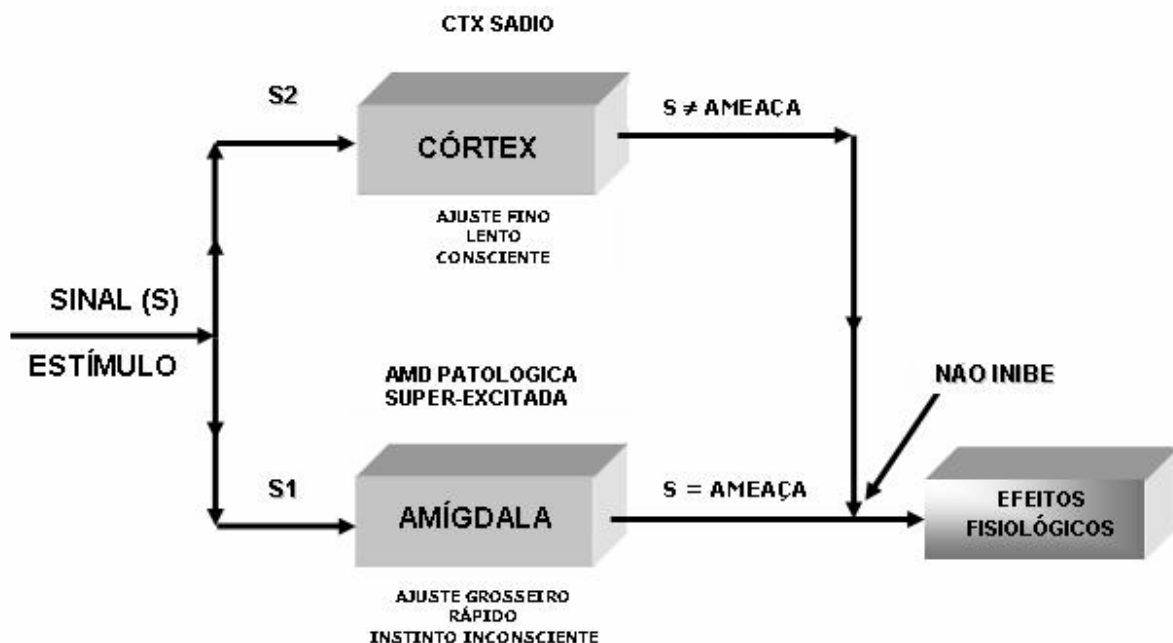


Figura 4.4 - Modelo com AMD patológica e CTX sadio

Nesse caso, o CTX não consegue inibir a ação da AMD mesmo tendo detectado o estímulo (S) como não ameaça. Como apresentado no Capítulo-2, a superexcitação da AMD pode ocorrer pela qualidade insuficiente de elementos discriminadores, enviados pelas áreas associadas com processos de análise conceitual e de memória de longo prazo

como o hipocampo. A outra possibilidade decorre de uma hiperatividade neural endógena da AMD. Nesse caso, ela impede que um processo consciente e analítico seja executado, porque falsos alarmes são repetidamente enviados para o CTX, de forma que o processamento consciente não pode ser executado em um nível mais elaborado.

### Caso-02 CTX patológico (erra na análise do estímulo) e AMD sadia

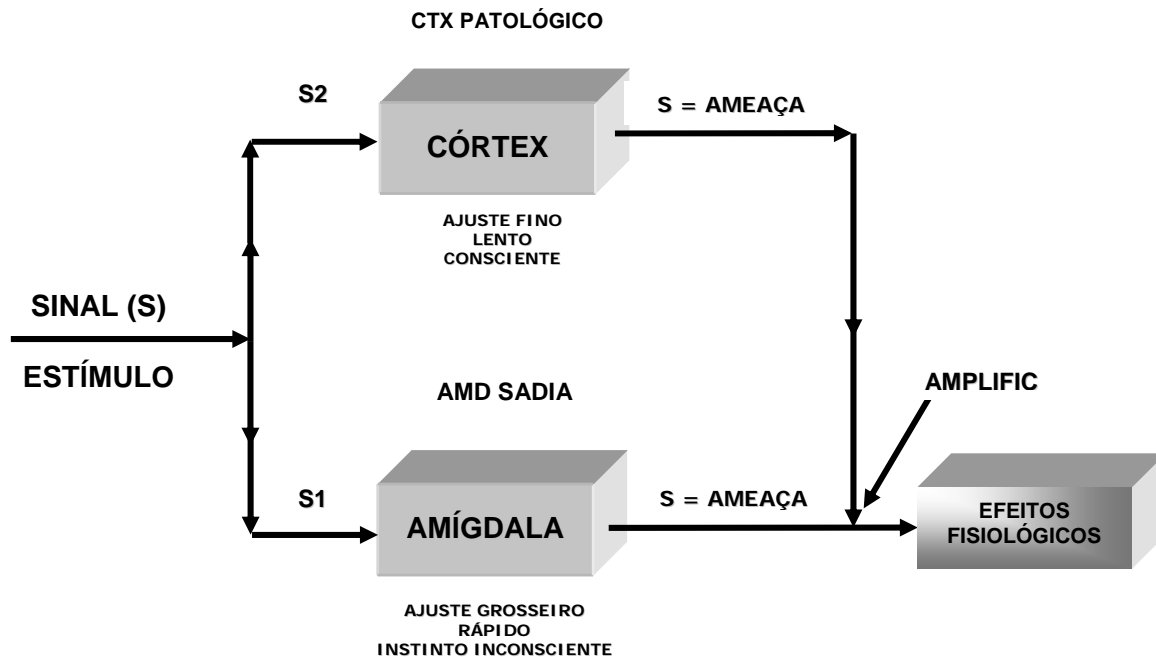


Figura 4.5 - Modelo com AMD sadia e CTX patológico

Nesse caso, tanto o CTX como a AMD erram na classificação do estímulo. Vale lembrar que a função da AMD é estabelecer um mecanismo automático de defesa, recheado de experiências passadas e fundamentais para a sobrevivência da espécie humana. Assim, para a AMD, a princípio tudo é ameaça. O aparato cortical embora seja mais lento, é estabelecido para realizar as devidas correções na análise da informação gerada pelo sistema amidalóide. Com um CTX patológico, um estímulo (S) não perigoso passa a ser percebido e classificado (incorporado) como perigoso através de um processo de aprendizagem realizado pela AMD e pelo CTX e que tem por base a plasticidade neuronal. Assim, da próxima vez que o estímulo (S) ocorrer, passará a ser detectado mais rapidamente pelo conjunto (AMD + CTX) como ameaça. Como o processo é realimentado de forma incorreta para vários estímulos de entrada, passa a gerar os sintomas patológicos do transtorno (medo do medo - pânico).

Uma terceira possibilidade ainda se estabelece, dado que é possível que tanto o Caso-01 como o Caso-02 ocorram simultaneamente, ou seja, pode-se ter uma AMD superexcitada e um CTX patológico que erra na avaliação dos estímulos. Em qualquer uma das hipóteses, a reação de Fuga/Luta é como exibido no gráfico abaixo.

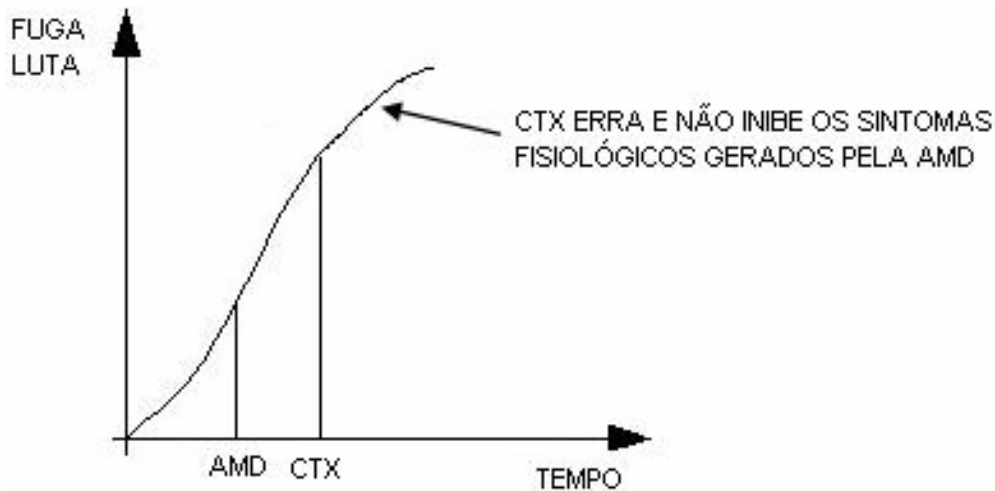


Figura 4.6 - Reação de Fuga/Luta (sem Normalidade)

Nesse caso o CTX não consegue inibir os disparos gerados pela AMD pelas razões descritas anteriormente.

## 4.5 Considerações

Apesar de ser um modelo reducionista ele consegue explicar a sintomatologia da condição a partir das hipóteses iniciais. A hipótese proposta pelos autores é bastante racional e interessante, na medida em que permite uma modelagem neurocomputacional e exhibe uma circuitaria cerebral relacionada com o transtorno.

No próximo capítulo será apresentado um modelo neurocomputacional para o modelo descritivo proposto pelos autores.

# Capítulo 5 - Modelo Neurocomputacional

## 5.1 Contexto

A proposta descritiva mais modelável em termos de neurociência computacional é a de Goddard e Charney (1997), apresentada e discutida no capítulo anterior. O modelo descritivo dos autores restringe uma explicação razoavelmente simples a um circuito razoavelmente bem localizado no cérebro, o que permite do ponto de vista reducionista criar um modelo neurocomputacional aderente. A tentativa de utilização de um modelo mais integrador do que este, incorporando, por exemplo, sintomas cardíaco-respiratórios e retro alimentação não permitirá obter um modelo neurocomputacional de fato, mas apenas mais um modelo descritivo como tanto outros.

Assim, a partir desse modelo descritivo serão criados modelos computacionais matemáticos de cada uma das partes do circuito neuronal envolvido, de maneira que, através de simulações computacionais das mais diversas possamos obter resultados corroborando as hipóteses para o transtorno propostas por Goddard e Charney. Esses modelos são baseados em redes auto-organizáveis (SOM - *Self Organizing Maps*) que serão discutidas na próxima seção.

## 5.2 As Redes SOM (Self Organization Maps)

### 5.2.1 A Estrutura On-Center/Off-Surround

A partir dos estudos desenvolvidos por Helmholtz e Mach em meados do século XIX, experimentos demonstraram que cada neurônio está em cooperação, através de sinapses excitatórias, com neurônios de sua vizinhança imediata, ao mesmo tempo em que está em competição, através de sinapses inibitórias, com neurônios fora dessa vizinhança. Essas estruturas de competição e cooperação entre neurônios foram denominadas *On-center/Off-Surround* e são encontradas não apenas como inatas, mas também como parte de processos neuronais dinâmicos (CARVALHO, 2001).

Essa estrutura se mostrou essencial para o processo de neurodesenvolvimento, no qual neurônios competem por substâncias químicas chamadas genericamente de fatores de crescimento neuronal (FCN). Na formação sináptica, essas substâncias são

liberadas por neurônios excitados e, através de difusão, alcançam as células vizinhas, promovendo o crescimento sináptico (CARVALHO, 2001).

As células que recebem o FCN formam sinapses e sobrevivem, enquanto as células que não entram em contato com o FCN morrem. Um neurônio que libera FCN guia o processo tridimensional de formação de sinapses, tornando-se um centro de convergência sináptica (Figura 5.1). Quando células próximas liberam diferentes FCN em diferentes quantidades, vários centros de convergência são gerados, sendo estabelecida uma competição por sinapses entre eles (CARVALHO *et al.*, 2000).

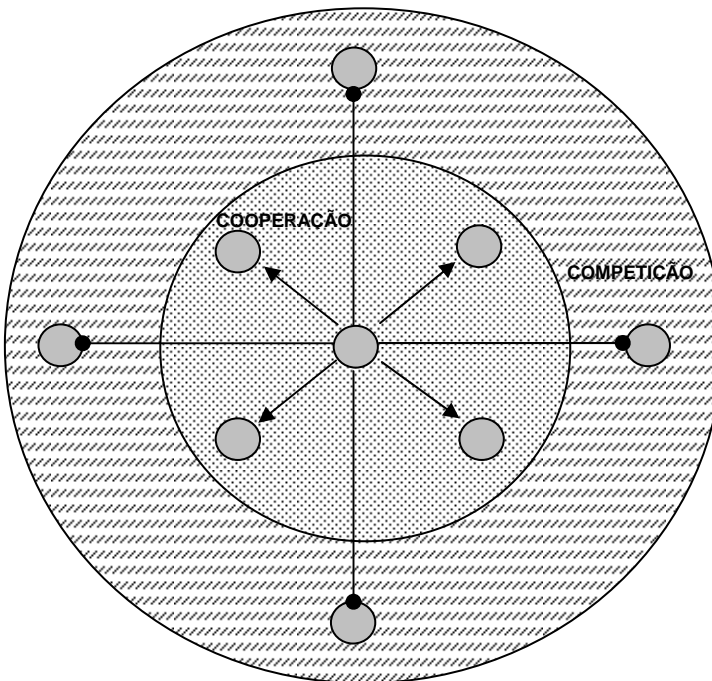


Figura 5.1 - Estrutura *On-Center/Off-Surround* - adaptada de Carvalho (2001)

Pelo menos dois processos participam da dinâmica da formação sináptica:

- neurônios pré-sinápticos que competem por FCN para sobreviverem.
- neurônios pós-sinápticos que liberam FCN, competindo por sinapses que os manterão vivos através de seus estímulos aferentes.

Assim, um único neurônio é capaz de receber e liberar FCN ao mesmo tempo. Conseqüentemente, se estabelece uma rede de informação que controla o desenvolvimento dos circuitos neuronais de maneira guiada pela estimulação do ambiente, registrando o mundo e plastificando o cérebro (CARVALHO, 2001).



### 5.2.2 Mapas Auto-Organizáveis

Os processos de competição, descritos anteriormente, são essenciais para a formação de organizações neuronais chamadas mapas. Um mapa neuronal pode ser descrito como um circuito biológico composto por dois conjuntos de neurônios, denominados domínio e imagem, de tal forma que padrões de ativação similares do domínio são projetados em neurônios vizinhos na imagem. Assim, um mapa neuronal é uma projeção que transforma similaridades do domínio em relações espaciais na imagem (CARVALHO *et al.*, 2000).

O cérebro está organizado de modo que estradas sensoriais diferentes são representadas por mapas computacionais ordenados topologicamente. Ou seja, entradas sensoriais são mapeadas para áreas correspondentes do córtex cerebral de uma forma ordenada. Como os neurônios estão distribuídos ordenadamente dentro destas áreas, neurônios topologicamente próximos respondem a padrões e estímulos semelhantes (HAIKIN, 2001). As redes SOM (*Self Organizing Maps*) desenvolvidas por Kohonen (2001), são redes cuja topologia e funcionamento possuem uma forte inspiração biológica, se apresentando como um modelo muito semelhante ao córtex cerebral. Este modelo, baseado em aprendizagem não supervisionada, apresenta as seguintes características:

**Topologia** - a camada de entrada (domínio) é totalmente conectada a uma camada multidimensional de neurônios (imagem) através de sinapses (pesos) modificáveis como exibido na Figura 5.2. Neurônios no domínio não formam sinapses entre si e recebem as entradas sensoriais (estímulos).

**Competição** - para cada entrada (estímulo) é calculado para os neurônios da grade (domínio) o valor da função discriminante (ativação). O neurônio com maior valor para essa função é o vencedor, ou seja, é o neurônio que melhor representa (codifica) aquela entrada.

**Cooperação** - o vencedor determina a localização espacial de uma vizinhança de neurônios excitados e que será a base para a cooperação entre eles.

**Adaptação Sináptica** - permite que os neurônios excitados aumentem seus valores individuais da função discriminante em relação ao padrão de entrada (S) através de ajustes adequados aplicados a seus pesos. Esses ajustes são tais que a resposta do neurônio vencedor a um padrão de entrada semelhante a (S) é continuamente melhorada.

**Aprendizagem** - é competitiva, ou seja, os neurônios competem para ser o vencedor e ter seus pesos sinápticos atualizados. As sinapses dos neurônios na imagem seguem o padrão *on-center/off-surround*, ou seja, excitação ou cooperação de curta distância e inibição ou competição de longa distância.

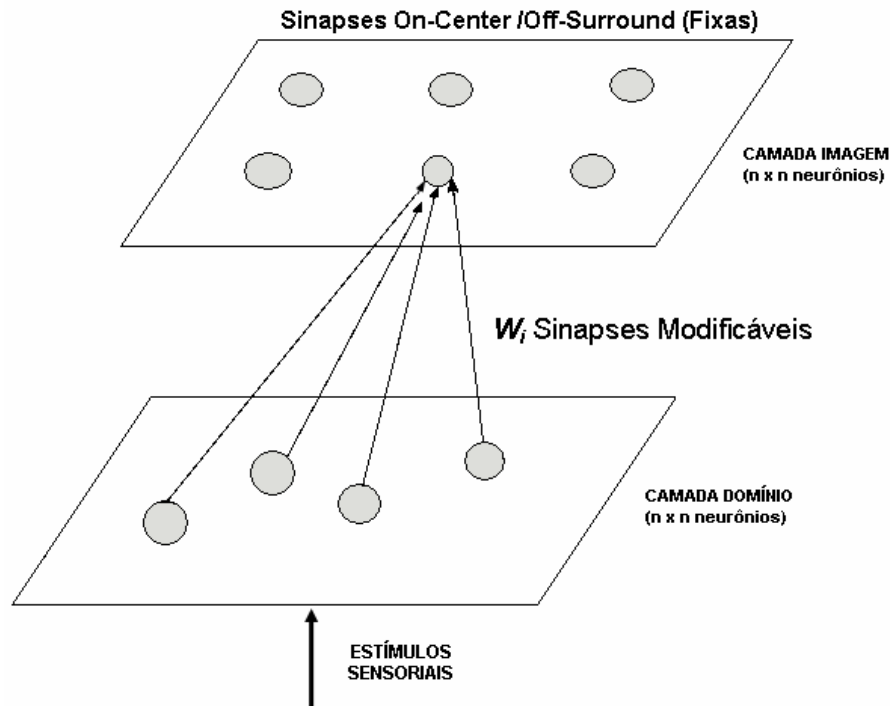


Figura 5.2 Mapas Auto Organizáveis - adaptada de (CARVALHO, 2001)

### 5.2.3 Processo de Aprendizagem

De acordo com Carvalho *et al.* (2001), a dinâmica do processo de aprendizado se estabelece da seguinte maneira:

Os neurônios do domínio e da imagem são inicialmente conectados aleatoriamente de maneira que cada neurônio  $i$  na imagem receba projeções sinápticas  $w_i \in R^n$  de cada neurônio do domínio. Assim, inicialmente os valores das sinapses (pesos) são aleatórios.

A cada vez que a rede neuronal entra em contato com um estímulo  $x_k \in R^n$ ,  $k = 1, 2, \dots$  na camada de domínio, existirá apenas um neurônio excitado  $i^*$  na imagem, porque a cooperação de curta distância e a competição de longa distância (*on-center/off-surround*) faz com que o neurônio mais excitado iniba os demais.

A posição  $r^*$  do neurônio vencedor na imagem determina o quanto e quais sinapses serão modificadas. Sinapses dos neurônios próximos ao vencedor serão fortemente modificadas de tal forma que estes neurônios serão mais intensamente excitados pelo estímulo  $x_k$  na próxima vez em que ele for apresentado à rede. As sinapses dos neurônios distantes do vencedor serão pouco modificadas ou permanecerão constantes, dependendo da dispersão  $\sigma$  da função de vizinhança  $\phi(r_i, r^*)$  que estabelece o raio em torno do neurônio vencedor, dentro do qual ocorre a cooperação e fora do qual ocorre a competição.

O vetor  $r_i \in R^n$  representa a posição de um neurônio  $i$  genérico na camada imagem. Por este processo, cada neurônio na imagem será mais facilmente excitado pelo estímulo  $x_k$  (facilitação sináptica) da próxima vez que ele for apresentado à rede.

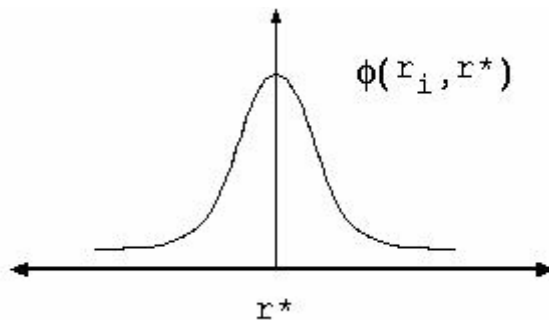


Figura 5.3 Gaussiana de treinamento CARVALHO (2001)

O desenvolvimento do mapa ocorre porque a quantidade de facilitação sináptica é inversamente proporcional à distância de cada neurônio  $i$  ao neurônio vencedor. O processo de modificação sináptica  $\Delta^t w_i$  para cada neurônio  $i$  é repetido para cada passo de aprendizado ( $t$ ) em que o estímulo  $x_k \in R^n$ ,  $k = 1, 2, \dots$  é apresentado à rede neuronal, sendo dado por:

$$\Delta^t w_i = \rho(t) \cdot \phi(r_i, r^*) \cdot (x_k - w_i) \quad (5.1)$$

onde,  $\rho(t)$  é a taxa de modificação sináptica (aprendizado) definida por:

$$\rho(t) = \rho_0 \cdot \beta^{(t-1)}, \quad 0 < \beta < 1, \quad t = 1, 2, \dots \quad (5.2)$$

A taxa de aprendizado começa com um valor  $\rho_0$  e decresce a cada iteração  $t$  com velocidade  $\beta$ .

A função simétrica de vizinhança  $\phi(r_i, r^*)$  tem a forma de uma curva gaussiana (Figura 5.3) e é dada pela equação:

$$\phi(r_i, r^*) = \exp \left[ \frac{-\|r_i - r^*\|^2}{2\sigma^2(t)} \right] \quad (5.3)$$

A dispersão inicial da gaussiana,  $\sigma_0$ , é alta para representar o fato de que no início todos os neurônios da imagem são considerados vizinhos (em cooperação). Isso permite que a desorganização inicial das sinapses convirja para um padrão mais organizado onde a vizinhança é de grande importância. A cada vez que um estímulo ativa um neurônio na camada de imagem, esta vizinhança torna-se mais estreita, fazendo com que o mapa vá adquirindo uma organização localizada.

O cálculo de  $\sigma(t)$  é dado por:  $\sigma(t) = \sigma_0 \cdot \alpha^{(t-1)}$ ,  $0 < \alpha < 1$ ,  $t = 1, 2, \dots$  (5.4)

onde  $\alpha$  é a taxa de decréscimo de  $\sigma_0$ .

A forma com que a taxa de modificação sináptica ( $\sigma_0$ ) decresce e a vizinhança se estreita é fundamental para o processo de formação do mapa. Quando a taxa de modificação sináptica decresce rapidamente, não há tempo suficiente para que as sinapses se modifiquem, fazendo com que a desorganização dada pela aleatoriedade inicial das sinapses permaneça até o final do processo. Por outro lado, quando a vizinhança se estreita muito rapidamente, o nível de cooperação neuronal necessária para a formação do mapa cortical não se faz presente, gerando relações de vizinhança mal definidas no final do treinamento. Podemos relacionar a função de vizinhança ao perfil de concentração do fator de crescimento neuronal (FCN) no tecido cortical ao redor do neurônio que o liberou. Quando o equilíbrio dinâmico entre a liberação desta substância e a metabolização da mesma é alcançado em todo do tecido, devido ao processo de difusão, um perfil de concentração que decresce assintoticamente com a distância radial é atingido (Figura 5.3). O parâmetro  $\sigma_0$  representa a quantidade de fator de crescimento neuronal (FCN) liberado pelos neurônios no início do processo de neurodesenvolvimento.

#### 5.2.4 Considerações

A rede SOM é uma rede biologicamente plausível e, por suas características auto-organizáveis, se mostrou mais adequada para o propósito do modelo neurocomputacional que se deseja implementar.

## 5.3 O Modelo Neurocomputacional

A modelagem neurocomputacional será implementada a partir da utilização de redes SOM (*Self-Organization Maps*) que nos pareceu mais elegante e mais aderente ao fenômeno que se deseja modelar, principalmente por suas características auto-organizáveis como descritas na seção anterior. O modelo pretende reproduzir o estado de homeostase do sistema, simulando o funcionamento saudável da AMD e do CTX e também os seus respectivos estados patológicos.

Será criado um modelo para o módulo da amígdala (AMD) e um modelo para o módulo do córtex (CTX). A interação entre esses módulos compõe o modelo proposto para a circuitaria neuronal envolvida com o transtorno. Utilizando o modelo, será possível, simular e entender o que acontece com essas simulações, que serão propositadamente feitas para abraçar certos resultados extremos do transtorno.

O algoritmo que implementa o modelo foi desenvolvido utilizando a linguagem ANSI-C com compilador GCC para o ambiente Windows, e os gráficos apresentados foram criados a partir do GNUPLOT. Detalhes de utilização do algoritmo implementado estão descritos no Anexo A.

### 5.3.1 Hipóteses consideradas

Para o modelo foram feitas as seguintes hipóteses de trabalho:

- Estímulos grosseiramente perigosos já estão filogeneticamente pré-programados na AMD. Ou seja, a AMD possui, desde o seu desenvolvimento primitivo gravado dentro dela, alguns estímulos que são considerados perigosos (**P**) e outros que são considerados não perigosos (**NP**).
- Na dúvida, a AMD sempre classifica um estímulo como perigoso (nocivo). Assim, biologicamente, pode-se considerar que a AMD julga pelas aparências.
- É função do CTX tentar reclassificar esses estímulos, ou seja, só é perigoso o que de fato representa ameaça. Assim, é o CTX que aprende ao longo da vida a detectar o que é de fato perigoso, além das aparências dos estímulos. O papel do CTX é diferenciar aparência da realidade.
- Existe no organismo todo um controle (que nos não vamos modelar) que sinaliza se um estímulo é ou não perigoso.

### 5.3.2 O Modelo Neurocomputacional

A estrutura do modelo neurocomputacional proposto está exibida na Figura 5.1 considerando homeostase (normalidade).

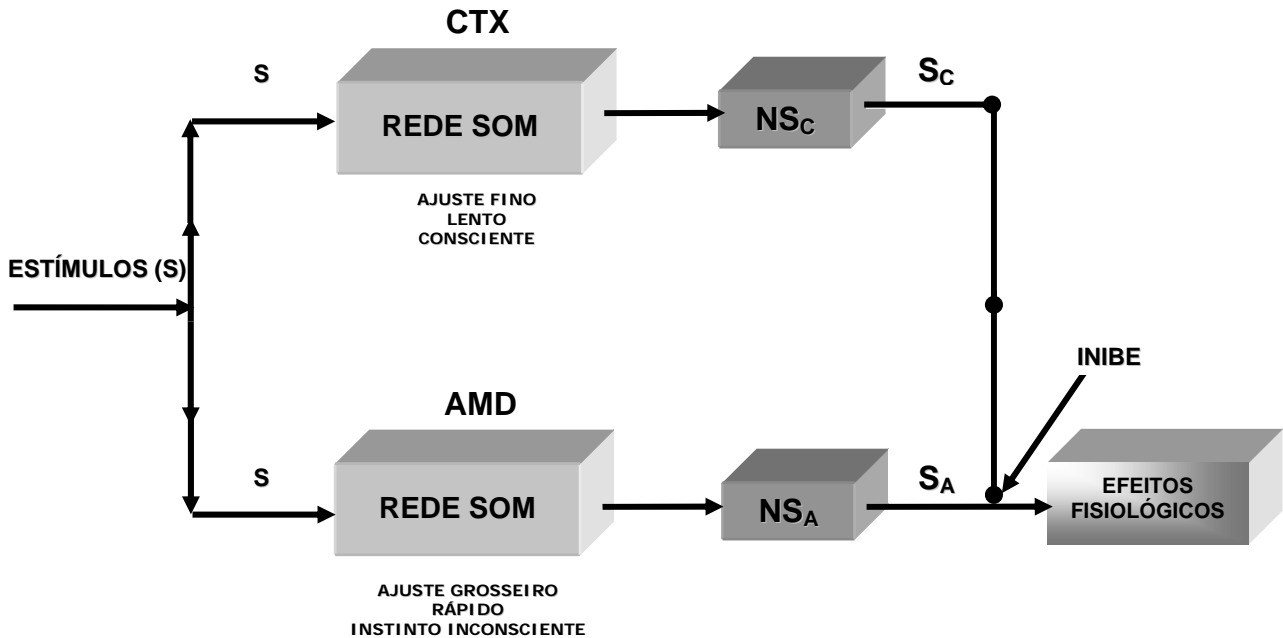


Figura 5.4 - Modelo Neurocomputacional (com Normalidade)

Os elementos básicos desse modelo estão descritos a seguir.

- $S \Rightarrow$  representa os estímulos de entrada.
- **REDE SOM (AMD)**  $\Rightarrow$  é a rede SOM da AMD que deverá ter poucos neurônios, de maneira a refletir suas características biológicas. A AMD é um órgão primitivo que, realizando uma análise tosca e rápida das entradas, classifica mal os estímulos. Essa característica endógena da AMD gera muita superposição (*overlap*) entre o que é e o que não é de fato ameaça.
- $NS_A \Rightarrow$  neurônio de saída da AMD (neurônio linear). Representa o sinal de alarme gerado pela AMD ( $S_A$ ) para um estímulo de entrada ( $S$ ) e será descrito mais adiante com maiores detalhes.
- **REDE SOM (CTX)**  $\Rightarrow$  é a rede SOM do CTX que deverá ter muitos neurônios, de maneira a refletir suas características biológicas. A rede do CTX, por ter mais neurônios é mais lenta, tem mais memória, sendo, no entanto, mais discriminativa.
- $NS_C \Rightarrow$  neurônio de saída do CTX (neurônio linear). Esse neurônio representa o sinal de alarme gerado pelo CTX ( $S_C$ ) para um estímulo de entrada ( $S$ ) e será descrito mais adiante com mais detalhes.

Na Figura 5.4, é exibido o modelo com Normalidade, ou seja, o CTX consegue inibir os disparos da AMD, como proposto pelo modelo descritivo. Dessa maneira, o CTX passa a ter um controle sobre a AMD em um nível mais fino, bloqueando o que a AMD classificou erradamente. A dinâmica dessa estrutura é semelhante a do modelo descritivo apresentado no capítulo anterior, exceto pela presença dos neurônios de saída da AMD ( $NS_A$ ) e do CTX ( $NS_C$ ). Esses neurônios representam os sinais de alarme gerados pela AMD ( $S_A$ ) e pelo CTX ( $S_C$ ) e seu mecanismo de cálculo será apresentado na seção seguinte quando serão discutidas as diversas fases do modelo.

O modelo neurocomputacional foi desenvolvido em 4 fases:

- FASE-01 - TREINAMENTO DAS REDES SOM DA AMD E DO CTX

O objetivo dessa fase é modelar o funcionamento normal da AMD e do CTX utilizando redes SOM para gerar os seus respectivos mapas. As redes da AMD e do CTX serão treinadas para reproduzir uma circuitaria neuronal saudável e coerente com o modelo proposto. Assim, nessa fase, a idéia é a de colocar o modelo funcionando fisiologicamente saudável a partir de AMD e CTX saudáveis.

- FASE-02 - TESTE DAS REDES SOM PARA A AMD E PARA O CTX

Nesta fase, são realizados alguns testes para verificar a sensibilidade das duas redes e a qualidade do treinamento. Os parâmetros utilizados nos treinamentos e as dificuldades encontradas estão descritos mais adiante.

- FASE-03 - GERAÇÃO DA AMD E DO CTX PATOLÓGICOS.

O objetivo dessa fase é perturbar o sistema fisiológico para criar a patologia. Dessa maneira, tanto a AMD como o CTX passam a confundir os estímulos de entrada e a gerar falsos positivos. Uma maneira de se obter uma AMD ou um CTX com essa característica através da modelagem, usando redes SOM, é não permitir que a rede seja suficientemente bem treinada gerando como consequência mapas mal formados. As alternativas viáveis para obtenção de mapas mal formados para a AMD e para o CTX serão discutidas na seção 5.3.5.

- FASE-04 - GERAÇÃO DO ALARME - NEURÔNIOS  $NS_A$  E  $NS_C$

Na Fase-04, será usado um neurônio Adaline para gerar os sinais de alarme emitido pela AMD e pelo CTX, já que uma rede SOM não gera esse tipo de sinal. Adicionalmente, será mostrado como são programadas as sinapses que conectam a rede

SOM aos neurônios de saída através  $NS_A$  e  $NS_C$ . Nessa fase será apresentado e discutido o Modelo de 3 camadas.

Nas próximas seções, serão apresentadas e discutidas cada fase do modelo neurocomputacional.

### 5.3.3 Fase-01 - Treinamento das redes SOM da AMD e do CTX

A rede da AMD deverá ter poucos neurônios, de maneira a refletir suas características neurobiológicas, ou seja, realizar uma análise rápida e grosseira dos estímulos de entrada. A rede do CTX deverá ter mais neurônios, permitindo que o mesmo realize uma classificação mais refinada, gerando menos confusão entre o que é e o que não é de fato perigo. A diferença entre as duas redes está no grau de fineza que cada uma utiliza para classificar um estímulo. A diferença no número de neurônios (granulidade) faz com que um estímulo possa ser melhor classificado no CTX do que na AMD.

Assim, quanto maior o número de neurônios, mais refinada é a classificação já que a rede dispõe de mais neurônios (maior poder discriminativo) para identificar melhor diferentes padrões de entrada. Como a rede da AMD tem poucos neurônios para classificar os estímulos de entrada, haverá muitas interseções (superposições) entre os estímulos considerados perigosos (P) e os não perigosos (NP). Como exemplo, podemos imaginar uma situação limite em que a AMD tem apenas um neurônio para classificar os estímulos. Nesse caso, tudo é ameaça (ou não!), ou seja, os estímulos (P) e (NP) seriam classificados da mesma maneira. Nessa situação faltam neurônios para discriminar (classificar) corretamente os estímulos de entrada.

Tanto no treinamento da rede da AMD como na rede do CTX foram escolhidos padrões para representar estímulos considerados perigosos (P) e não perigosos (NP). Foram utilizadas 4 nuvens de estímulos, sendo uma nuvem para os estímulos do tipo (P) e três nuvens para estímulos do tipo (NP).

As nuvens de estímulos foram criadas aleatoriamente a partir das coordenadas do centro da nuvem definidas no algoritmo, e com um raio de proximidade escolhido convenientemente.



### 5.3.3.1 Treinamento da Rede SOM da AMD

Para a AMD foi utilizado um mapa cortical com 100 neurônios (10x10) com sinapses iniciais também aleatórias. O objetivo desse treinamento foi o de conseguir um mapa bem formado que pudesse ser associado no modelo a uma AMD biologicamente sadia.

Os estímulos de entrada foram submetidos ao treinamento, considerando a seguinte estrutura (que será usada em todas as simulações com exceção dos parâmetros específicos de treinamento):

- Estímulos Aleatórios
  - 4 nuvens de 250 estímulos (total de 1000 estímulos)
  - Número de nuvens de estímulos perigosos (**P**)  $\Rightarrow$  1 nuvem
  - Número de nuvens de estímulos não perigosos (**NP**)  $\Rightarrow$  3 nuvens
  - Forma da nuvem  $\Rightarrow$  quadrado
  - Raio das nuvens de estímulos  $\Rightarrow$  **0,3**
  - Faixa de variação dos estímulos  $\Rightarrow$  entre **-1,0** e **+1,0**
  - Normalização  $\Rightarrow$  NÃO
- Mapas Corticais
  - Dimensão do mapa cortical da AMD  $\Rightarrow$  10 x 10 (100 neurônios)
  - Pesos (sinapses) iniciais  $\Rightarrow$  aleatórias
  - Faixa de variação dos pesos (sinapses)  $\Rightarrow$  entre **-5.0** e **+ 5.0**
- Parâmetros do Treinamento para AMD ajustados no processo
  - Numero de Iterações
  - Desvio Padrão Inicial da Gaussiana de Treinamento (Sigma)
  - Decréscimo do Desvio Padrão da Gaussiana de Treinamento
  - Critério de Parada do Treinamento (enquanto Sigma  $>$ )
  - Taxa de Aprendizado Inicial
  - Atualização da Taxa de Aprendizado (decréscimo, multiplicativo)
  - Critério de parada da Taxa de Aprendizado
  - Intervalo de atualização dos parâmetros
  - Escolha aleatória do estímulo que vai treinar a rede a cada iteração  $\Rightarrow$  Sim ou Não
  - Intervalo de plotagem dos mapas (somente para visualização)
  - Intervalo de escrita no console (somente para visualização)
  - Taxa Threshold (usada apenas para plotagem dos mapas com threshold)

### 5.3.3.2 Resultados do Treinamento da rede SOM da AMD

As redes SOM têm inúmeras aplicações e em muitas delas faz sentido utilizar a normalização dos dados de entrada como um facilitador (pré-processamento) do processo de treinamento, na medida em que recursos computacionais são minimizados.

No entanto, para a aplicação em questão, o pré-processamento obtido com a normalização, apesar de diminuir drasticamente o esforço computacional na fase de treinamento não se mostrou conveniente, já que os primeiros experimentos realizados considerando normalização se mostraram pouco aderentes para a finalidade do nosso modelo.

Nosso propósito é o de treinar duas redes que consideramos sadias para simular os comportamentos da AMD e do CTX, e em seguida, perturbar o circuito de maneira que a patologia se manifeste. O pré-processamento obtido com a normalização favorece em demasia o treinamento da rede, criando uma dificuldade operacional não desprezível na Fase-03 quando se deseja obter uma rede com mapas mal formados para simular a patologia. Além disso, não existe nenhuma razão biológica relevante para se considerar os dados de entrada (estímulos e sinapses) normalizados. Assim, como os dados de entrada não foram normalizados, a fase de treinamento foi exaustiva do ponto de vista computacional e foram consumidos alguns meses de trabalho até se obter um vetor de parâmetros de entrada que resultasse em uma rede bem treinada e com mapas razoavelmente bem formados.

Nesse contexto os parâmetros mais relevantes para o treinamento da rede foram:

- Desvio Padrão Inicial da Gaussiana de Treinamento (Sigma)
- Decréscimo do Desvio Padrão da Gaussiana de Treinamento
- Critério de Parada do Treinamento (enquanto  $\text{Sigma} > \text{Que}$ )
- Taxa de Aprendizado Inicial
- Atualização da Taxa de Aprendizado (decréscimo, multiplicativo)
- Critério de parada da Taxa de Aprendizado
- Intervalo de atualização dos parâmetros

Os resultados do treinamento são muitos sensíveis a esse conjunto de parâmetros.

Os mapas que serão apresentados a seguir exibem um resultado de treinamento para uma AMD sadia e considerado satisfatório para o propósito do modelo. A nuvem **0** corresponde aos estímulos considerados perigosos, e as nuvens **1**, **2**, e **3** aos não perigosos.

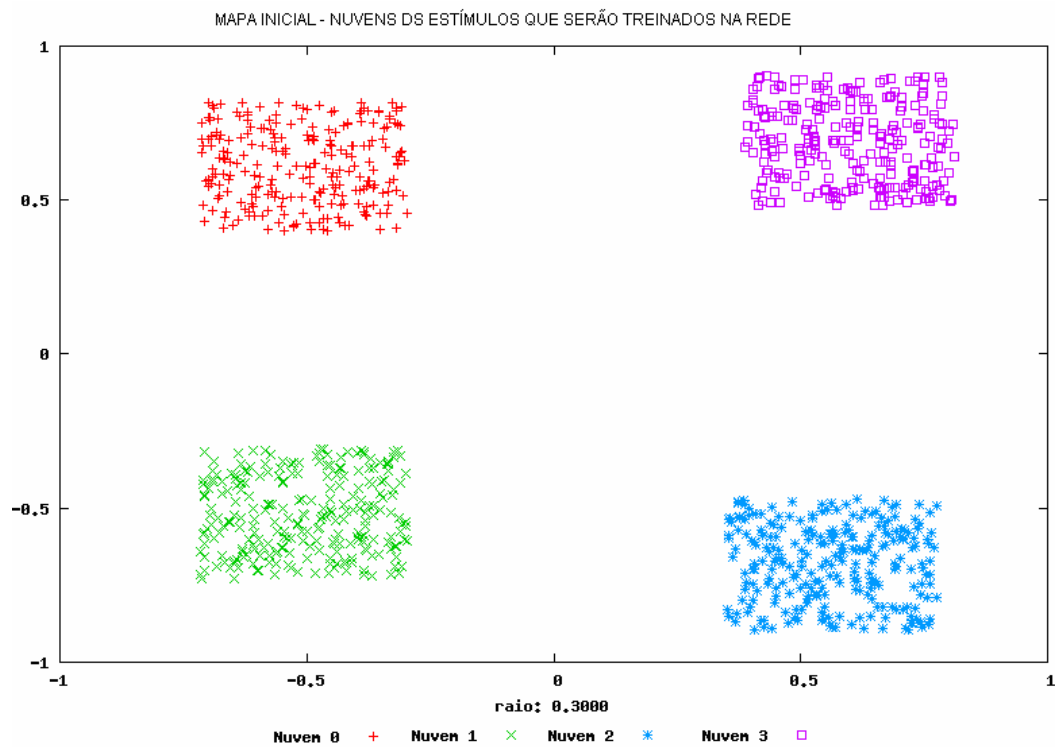


Figura 5.5 - Mapa Inicial - Nuvens de Estímulos que serão treinados na rede  
 Na Figura 5.5 estão exibidas as nuvens aleatórias com raio de proximidade (**0,3**) usadas para treinar as redes. A **nuvem 0** corresponde aos estímulos perigosos (**P**) e as demais aos não perigosos (**NP**).

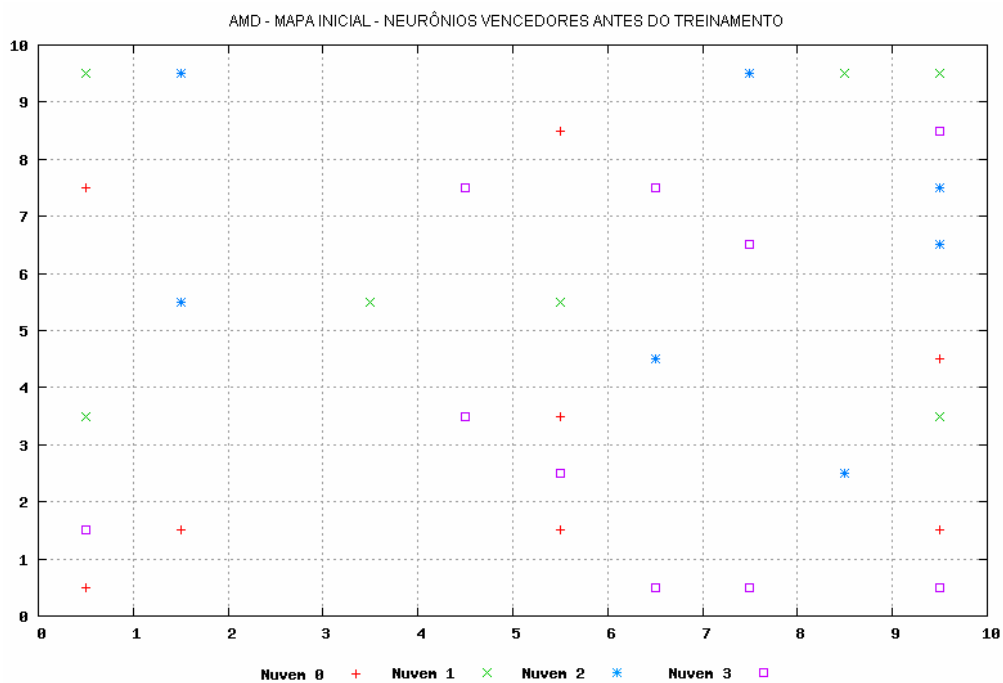


Figura 5.6 AMD - Mapa Inicial - neurônios vencedores antes do treinamento  
 A Figura 5.6 exibe o mapa inicial dos neurônios vencedores na AMD com sinapses aleatórias antes do treinamento.

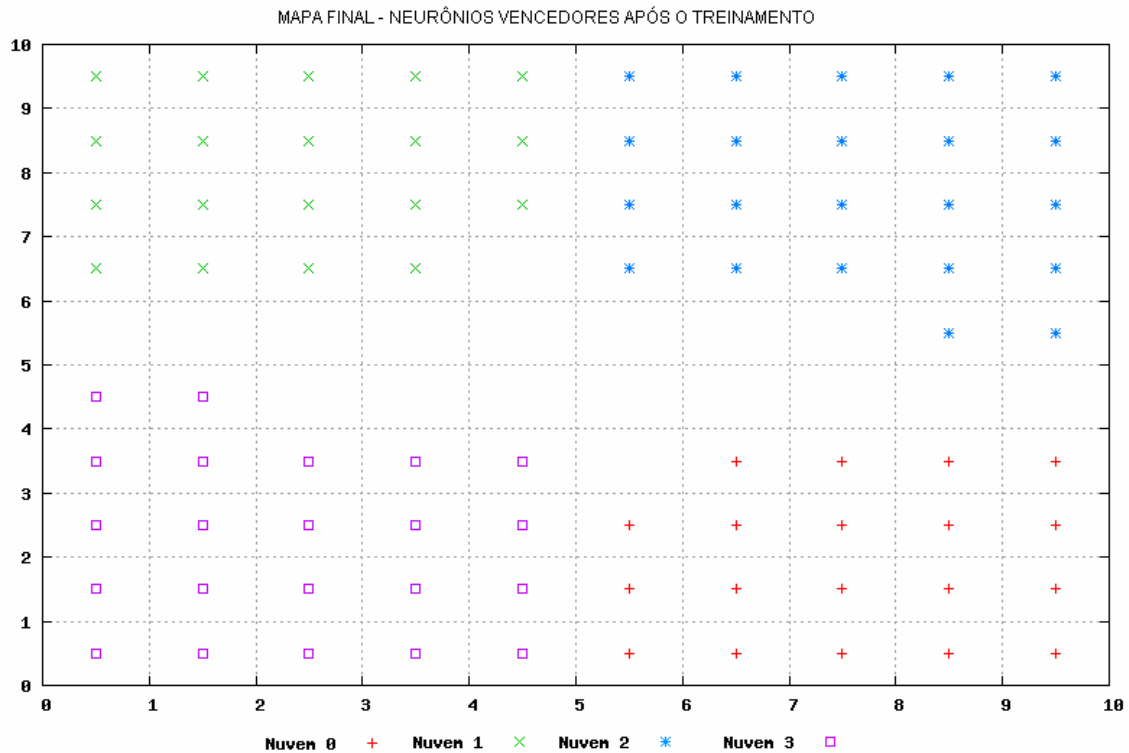


Figura 5.7 AMD - Mapa Final - neurônios vencedores após o treinamento

A figura acima exibe um mapa bem formado com as 4 regiões bem separadas topologicamente na imagem. O mapa convergiu após 458.000 treinamentos.

### 5.3.3.3 Treinamento da Rede SOM do CTX

Para o CTX, foi utilizado um mapa cortical com 400 neurônios (20x20) com sinapses iniciais também aleatórias. Da mesma forma que a AMD, o objetivo desse treinamento foi o de conseguir um mapa bem formado que pudesse ser associado no modelo a um CTX biologicamente sadio. Os estímulos de entrada foram submetidos ao treinamento considerando a mesma estrutura utilizada para AMD, com exceção da dimensão do mapa cortical e dos valores dos parâmetros do treinamento ajustados no processo. O elenco de parâmetros relevantes para o treinamento da rede do CTX é igual ao da AMD, já que as redes são semelhantes. A única diferença entre as duas é o número de neurônios, que é quatro vezes maior na rede do CTX.

Os mapas referentes ao treinamento da rede SOM para o CTX estão exibidos a seguir.

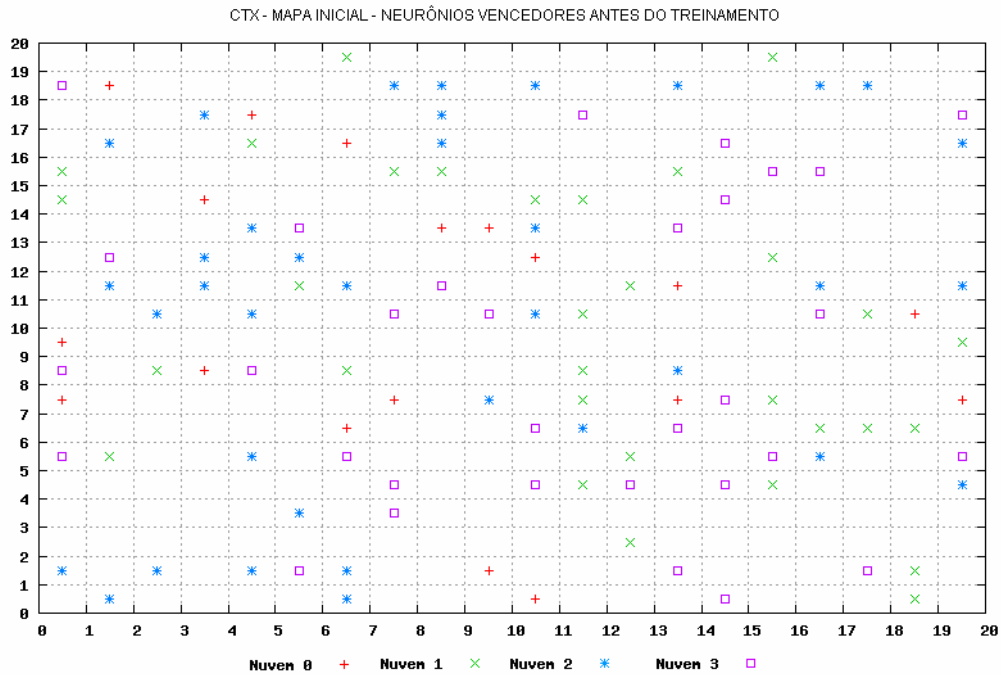


Figura 5.8 CTX - Mapa Inicial - neurônios vencedores antes do treinamento

Mapa inicial dos neurônios vencedores no CTX mapeados com sinapses aleatórias antes do treinamento.

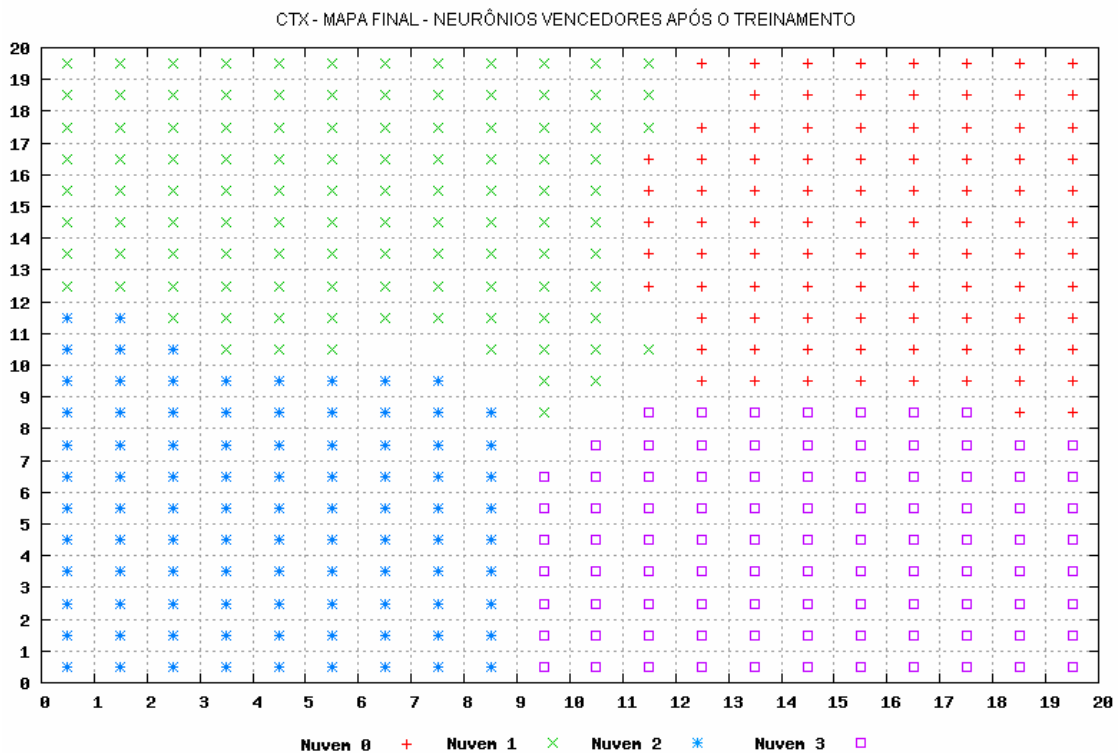


Figura 5.9 CTX - Mapa Final - neurônios vencedores após o treinamento

A Figura 5.9 exibe um mapa bem formado com as 4 regiões bem separadas topologicamente na imagem. O mapa convergiu após 687.000 treinamentos em um tempo aproximadamente quatro vezes maior que o treinamento da AMD.

#### **5.3.3.4 Considerações**

A boa formação dos mapas corticais exige uma configuração particular para os parâmetros de entrada. Cada parâmetro tem uma função específica, como foi visto na seção 5.2. Assim, por exemplo, um valor baixo para o valor inicial da dispersão da gaussiana não permite uma boa facilitação sináptica, dificultando a formação dos mapas. Da mesma maneira, se a taxa de aprendizado cai rapidamente, não há tempo suficiente para a rede aprender, gerando assim mapas mal formados.

A busca por um conjunto de valores para os parâmetros que proporcione um treinamento satisfatório é custosa e não trivial. Isso decorre não apenas da quantidade de parâmetros envolvidos no processo, mas também da sensibilidade da rede em relação a alguns deles, como, por exemplo, a taxa de aprendizado. A não-normalização dos dados é um fator não desprezível no esforço computacional de treinamento das redes.

#### **5.3.4 Fase-02 - Teste das Redes SOM da AMD e do CTX**

Na avaliação do treinamento foram utilizadas duas métricas: comparação dos mapas para estímulos próximos e geração dos mapas de risco. A metodologia para as duas avaliações está descrita a seguir.

##### **5.3.4.1 Avaliação usando Estímulos Próximos**

Para testar a boa formação dos mapas foram criadas 4 nuvens de estímulos próximos a cada um dos centros de cada uma das 4 nuvens originais. Assim, por exemplo, em torno do centro da nuvem dos estímulos considerados perigosos (**P**) foram criadas 4 nuvens, cada uma com 250 estímulos próximos (aleatórios) e com raios de proximidade diferentes (**0,1 ; 0,2 ; 0,3 e 0,4**).

Dessa forma, temos ao todo 16 nuvens de estímulos próximos. Assim, se a rede estiver bem treinada, espera-se que estímulos próximos no domínio sejam mapeados em neurônios próximos na imagem.

A métrica descrita acima pode ser observada facilmente comparando os mapas gerados pela rede para os estímulos próximos e para os quatro raios de proximidade utilizados com o mapa gerado na fase de treinamento.

Como o procedimento é semelhante para cada grau de proximidade, para efeito de comparação, será utilizado apenas o mapa referente à proximidade **0,4** (que é o caso mais desfavorável). Os mapas desse teste estão exibidos nas figuras abaixo.

### Teste para a AMD

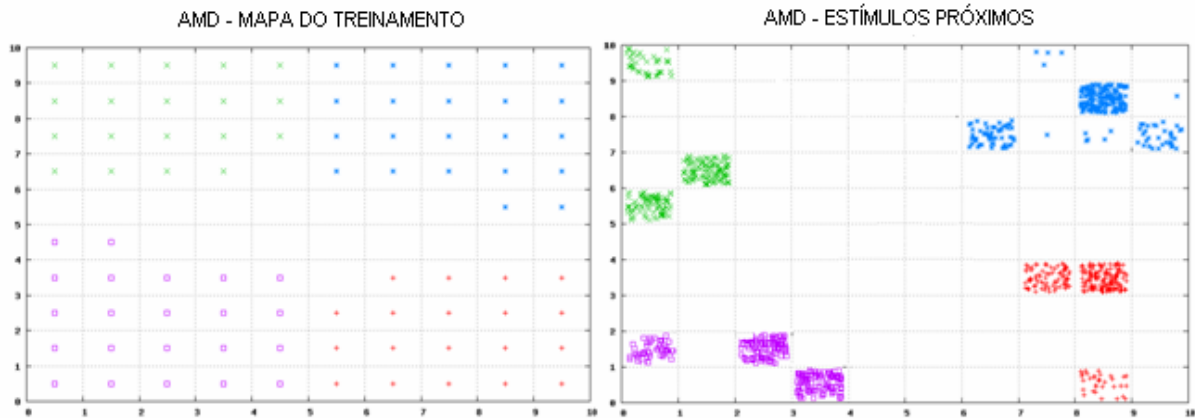


Figura 5.10 - AMD - Comparação: Mapa de Treinamento / Estímulos Próximos

Observando-se os mapas, pode-se perceber que as nuvens de estímulos próximos foram mapeadas em áreas próximas no mapa da imagem e dentro da região de cada nuvem. Esse resultado é para o raio de proximidade mais desfavorável (**0,4**), para os demais raios o resultado foi melhor.

### Teste para o CTX

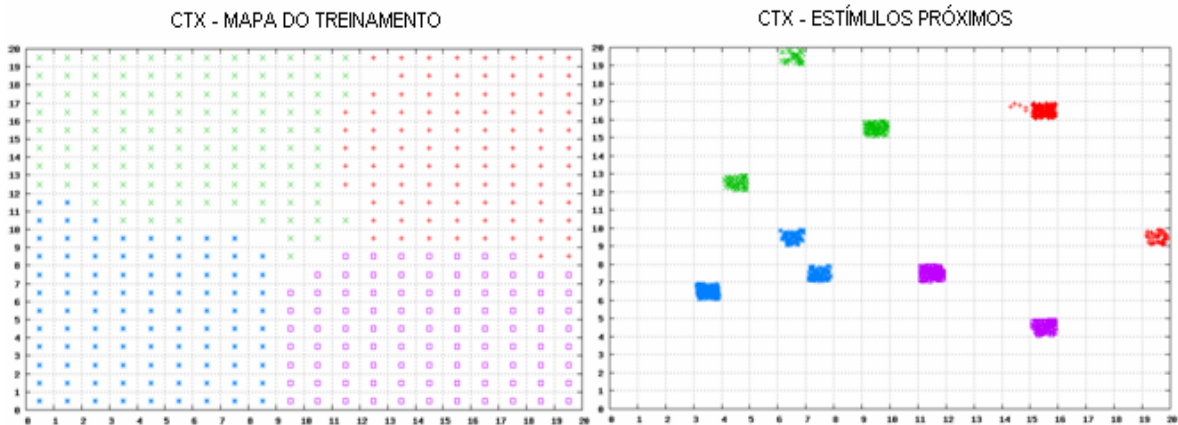


Figura 5.11 - CTX - Comparação: Mapa de Treinamento / Estímulos Próximos

Observando-se os mapas, pode-se perceber que, como no caso anterior, as nuvens de estímulos próximos foram mapeadas em áreas próximas no mapa da imagem e dentro da região de cada nuvem. Esse resultado é para o raio de proximidade mais desfavorável (**0,4**); para os demais raios, o resultado foi melhor.

### 5.3.4.2 Avaliação usando Mapas de Risco

Essa avaliação está baseada na distância entre o neurônio ( $NS^*$ ) mapeado por um estímulo ( $S$ ) e o neurônio que está no centro da nuvem dos estímulos perigosos ( $P^*$ ). Em torno do neurônio vencedor do estímulo que está no centro da nuvem dos estímulos perigosos ( $P^*$ ) é passada uma gaussiana cujos parâmetros (desvio padrão e altura) são definidos no algoritmo de rede SOM implementado. O que esse mapa fornece é o valor do risco de cada estímulo ( $S$ ) em função da sua proximidade ao centro da nuvem dos estímulos considerados perigosos ( $P^*$ ). Assim, o valor do risco é inversamente proporcional à distância do neurônio  $NS^*$  (vencedor para o estímulo  $S$ ) a ( $P^*$ ), sendo dado por  $\phi(NS^*, P^*)$ , onde  $\phi$  é a gaussiana de risco. O valor do risco só considera a proximidade com o neurônio que é o representante do perigo, no caso o que está no centro da nuvem dos estímulos considerados perigosos. Assim, o valor do risco é função da distância de ( $NS^*$ ) a ( $P^*$ ) e dos parâmetros da gaussiana (desvio-padrão e altura). O valor máximo do risco ocorre para o estímulo que é mapeado no neurônio que está no centro da nuvem ( $P^*$ ). A Figura 5.12 exibe a gaussiana de risco, com a posição do neurônio vencedor do centro da nuvem ( $P^*$ ) e a posição do vencedor ( $NS^*$ ) de um estímulo qualquer ( $S$ ).

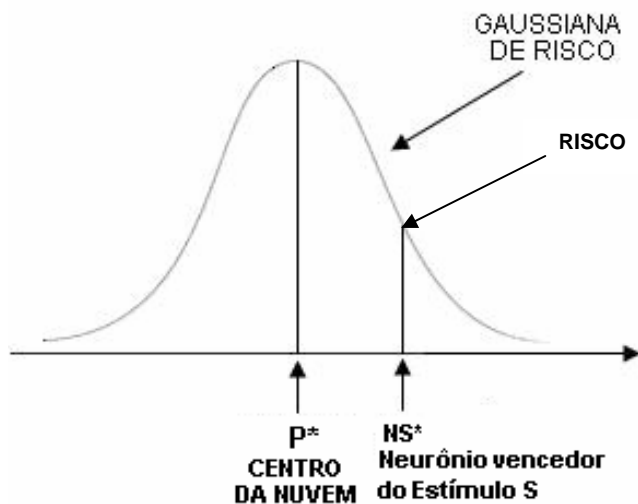


Figura 5.12 - Gaussiana de Risco

Nos experimentos realizados, foi utilizada para a AMD uma gaussiana com altura ( $0,9$ ) e desvio padrão ( $2,0$ ), e para o CTX uma gaussiana com altura ( $0,5$ ) e desvio padrão ( $2,0$ ). Esses valores são coerentes com as características biológicas de cada órgão (AMD maior excitação - CTX menor excitação) e podem ser ajustados de



acordo com o que se deseja simular. Os mapas de risco para a AMD e para o CTX são apresentados a seguir.

### Mapa de Risco da AMD

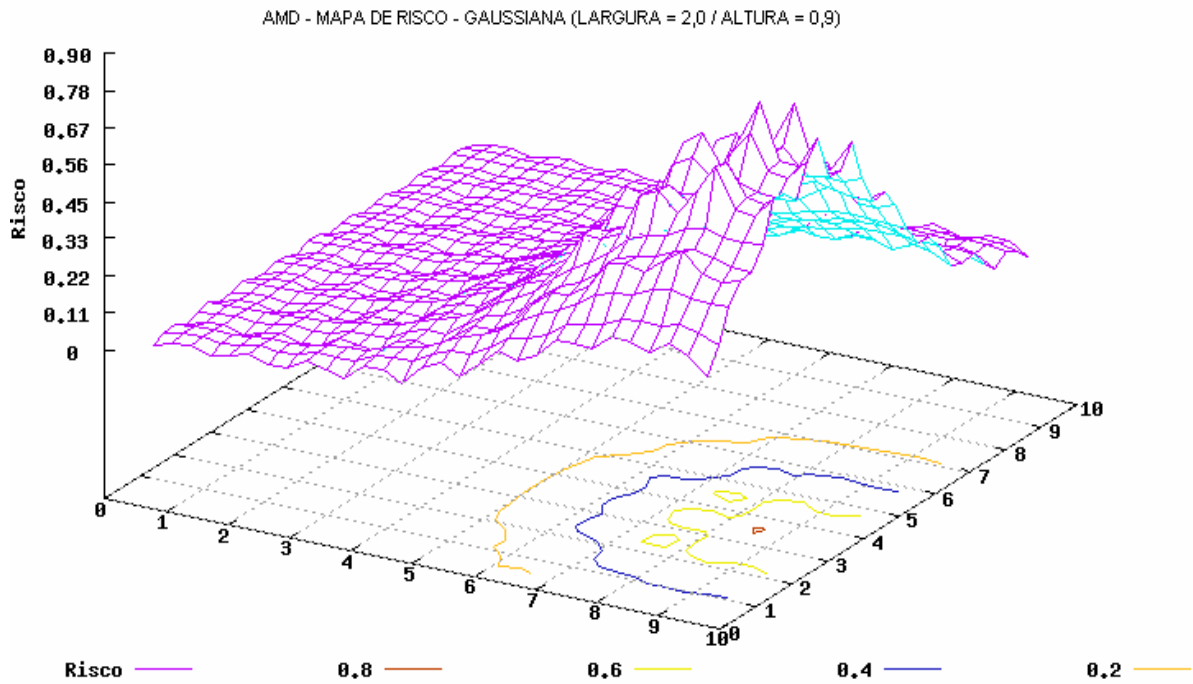


Figura 5.13 - AMD - Mapa de Risco - Gaussiana (Largura = 2,0 Altura = 0,9)

### Mapa de Risco do CTX

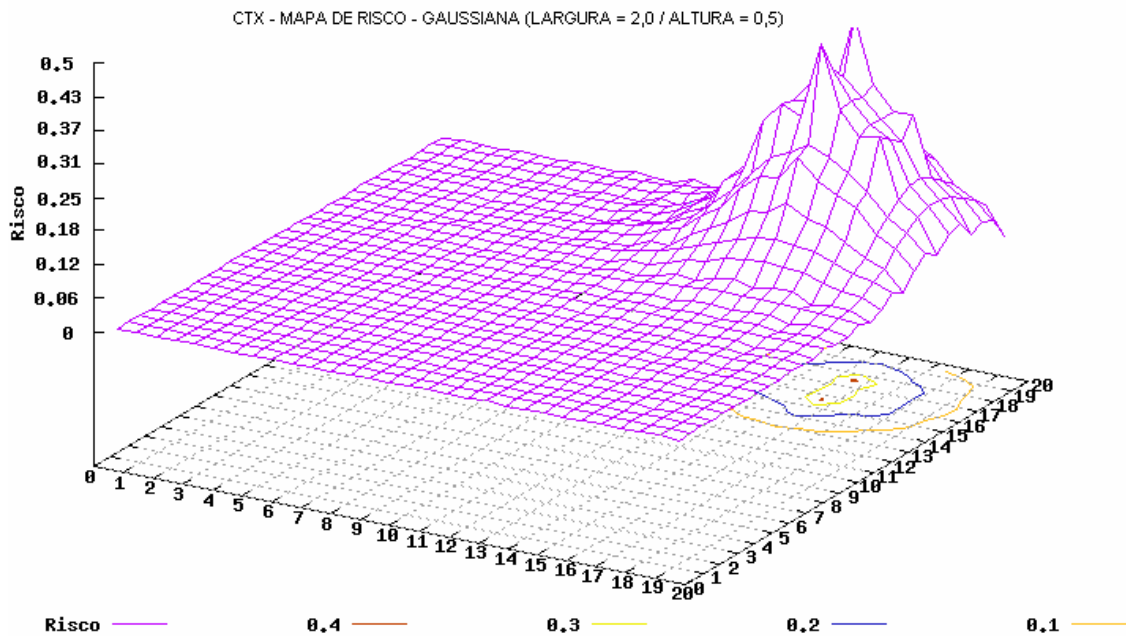


Figura 5.14 - CTX - Mapa de Risco - Gaussiana (Largura = 2,0 Altura = 0,5)

### 5.3.4.3 Considerações em relação aos mapas de risco

- Os dois mapas exibem valores diferentes para os valores do risco, na medida em que foram estabelecidas alturas diferentes para a gaussiana da AMD (**0,9**) e para a gaussiana do CTX (**0,5**).
- Os valores de risco são maiores somente nas regiões próximas ao perigo (**P\*** - centro da nuvem dos estímulos considerados perigosos), indicando que apenas os estímulos considerados perigosos (**P**) são mapeados próximos ao perigo. Isso ocorre tanto para a AMD como para o CTX.
- O mapa da AMD, por ter menos neurônios, é mais sensível, apresentando alterações (embora não significativas) em várias posições. O mapa do CTX, por ter uma quantidade maior de neurônios, é menos sensível, apresentado como resultado uma superfície mais estável.

Na próxima seção, será criada a patologia a partir de treinamentos que resultam em mapas mal formados para a AMD e para o CTX.

### 5.3.5 Fase-03 - Geração da AMD e do CTX patológicos

Como visto anteriormente, o objetivo desta fase é o de perturbar o sistema fisiológico para criar a patologia. O segredo das redes SOM está na sua capacidade de se auto-organizar (proximidade com características biológicas), gerando mapas topológicos bem organizados e precisos, a partir de um conjunto de dados de entrada aleatórios. Quando a rede é bem treinada, ela é capaz de reconhecer padrões de entrada com valores aleatórios e classificá-los em um mapeamento bem sucedido. Assim, para o nosso modelo gerar uma patologia, significa ter para a AMD e para o CTX redes que não sejam discriminatórias (imprecisas) e que classifiquem mal os estímulos de entrada.

Algumas alternativas são viáveis para obtenção desses mapas mal formados a partir do treinamento. Uma delas é utilizar valores baixos para a dispersão inicial da gaussiana de treinamento (facilitação sináptica - FCN). Outra possibilidade seria diminuir esse valor rapidamente de maneira que não haja tempo dos mapas se formarem.

Outra alternativa é a de trabalhar com uma taxa de aprendizado inicial muito baixa ou usar um valor alto para o decaimento da mesma. Uma outra possibilidade para gerar mapas mal formados seria diminuir o número de neurônios das duas redes; no

entanto optamos por manter as características básicas das redes originais (número de neurônios, número de nuvens, etc.) e criar a patologia, alterando os parâmetros acima mencionados.

### 5.3.5.1 Geração da AMD patológica

A partir de alterações nos parâmetros discutidas anteriormente, foram realizadas vários treinamentos para obtenção de um sistema amigdalóide patológico. Entre esses treinamentos, foi escolhido o que será apresentado a seguir. O algoritmo convergiu em **160.000** iterações, utilizando o seguinte vetor de parâmetros:

- Desvio Padrão Inicial da Gaussiana de Treinamento (Sigma) = **0,5**
- Decréscimo do Desvio Padrão da Gaussiana de Treinamento = **0,99**
- Critério de Parada do Treinamento (enquanto Sigma >) = **0,1**
- Taxa de Aprendizagem Inicial = **0,001**
- Atualização da Taxa de Aprendizagem (decréscimo, multiplicativo) = **1,00**
- Critério de parada da Taxa de Aprendizagem = **0,0001**
- Intervalo de atualização dos parâmetros = **1000**

### Mapa Final do Treinamento

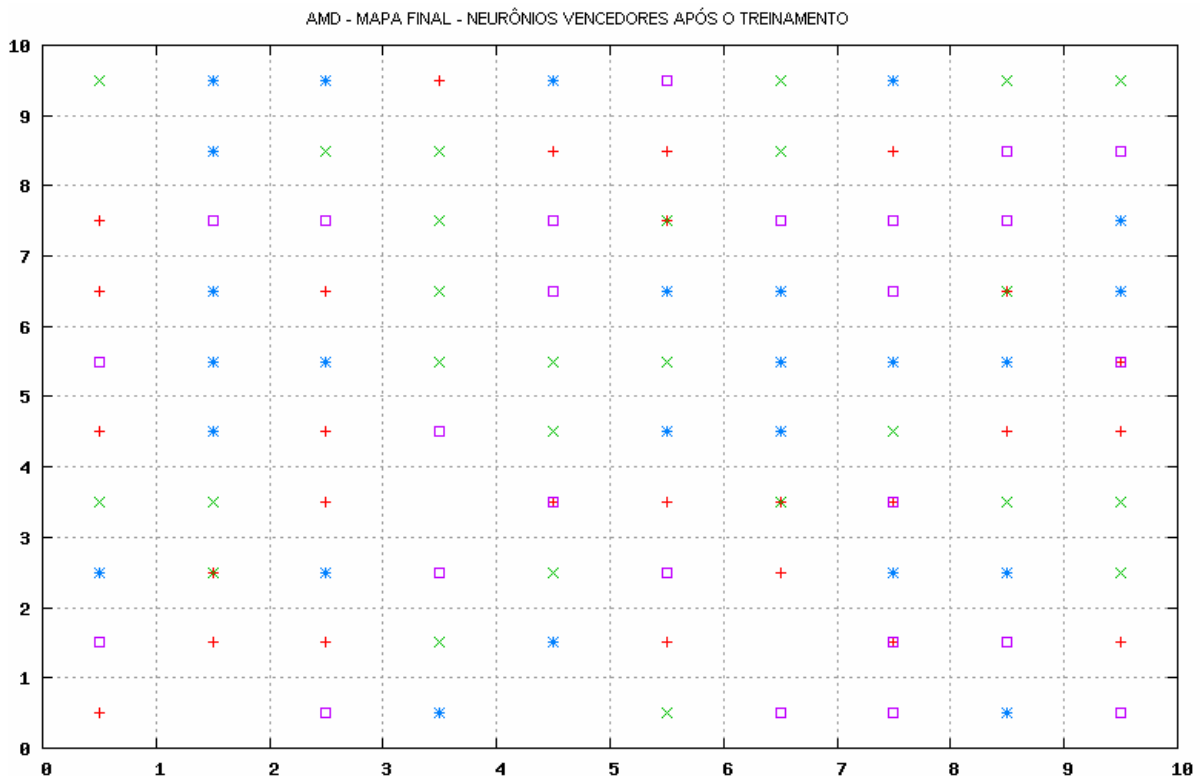


Figura 5.15 AMD - Mapa Final - neurônios vencedores após o treinamento

Observando a Figura 5.15, percebe-se que não foram gerados os mapas para as regiões correspondentes às nuvens de entrada, como ocorre no mapa da Figura 5.7. O mapa exibe uma grande superposição de regiões que irá gerar conflitos na interpretação dos estímulos de entrada, como poderá ser comprovado a partir dos testes realizados a seguir.

### 5.3.5.2 Teste da AMD patológica

Nesse caso, foi usado apenas o mapa de risco para avaliar a qualidade da formação dos mapas, já que os resultados do treinamento são suficientes para a análise com os estímulos próximos. Os valores para a gaussiana de risco (desvio-padrão e altura) foram os mesmos usados para a AMD sadia.

#### Mapa de Risco - AMD

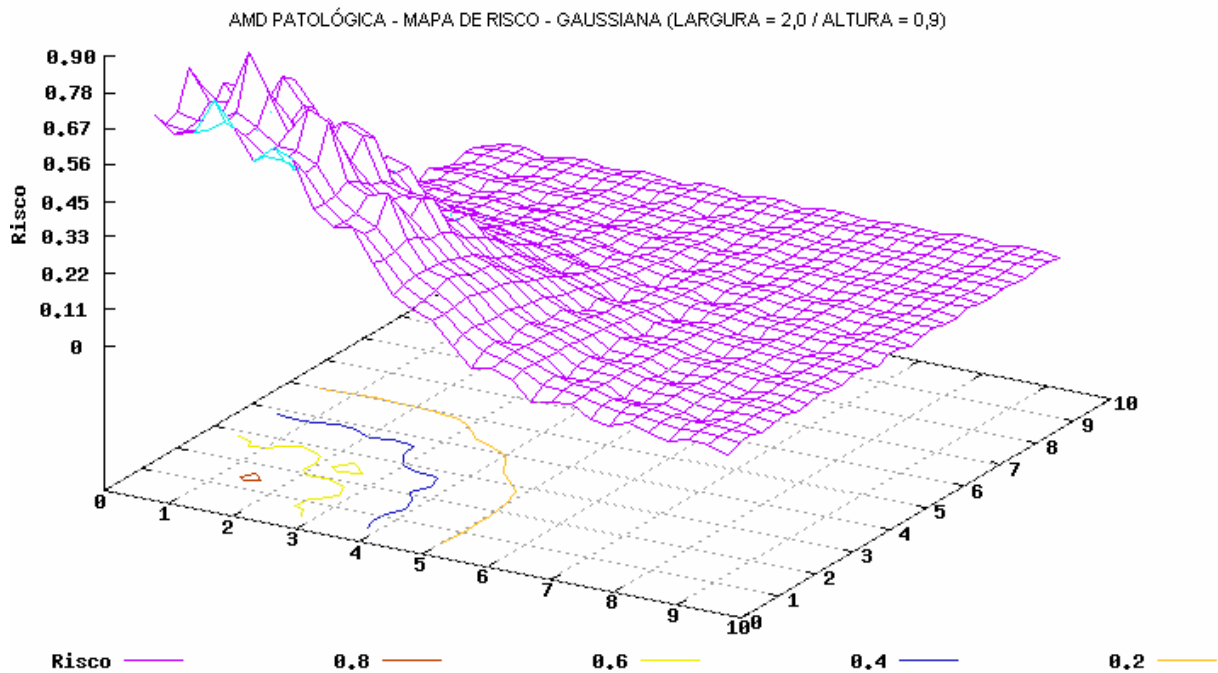


Figura 5.16 - AMD PATOLÓGICA - Mapa de Risco Gaussiana (Largura=2,0 Altura=0,9)

O mapa de risco da AMD patológica (Figura 5.16) é bem mais acentuado que o mapa de risco para a AMD sadia (Figura 5.13) mesmo utilizando os mesmos valores para a gaussiana de risco.

### 5.3.5.3 Geração do CTX patológico

Entre os vários treinamentos realizados foi escolhido o que será apresentado a seguir. O algoritmo convergiu em **2.000** iterações utilizando o seguinte vetor de parâmetros:

- Desvio Padrão Inicial da Gaussiana de Treinamento (Sigma) = **10,0**
- Decréscimo do Desvio Padrão da Gaussiana de Treinamento = **0,10**
- Critério de Parada do Treinamento (enquanto Sigma >) = **0,1**
- Taxa de Aprendizado Inicial = **0,01**
- Atualização da Taxa de Aprendizado (decréscimo, multiplicativo) = **0,99**
- Critério de parada da Taxa de Aprendizado = **0,0001**
- Intervalo de atualização dos parâmetros = **1000**

#### Mapa Final do Treinamento

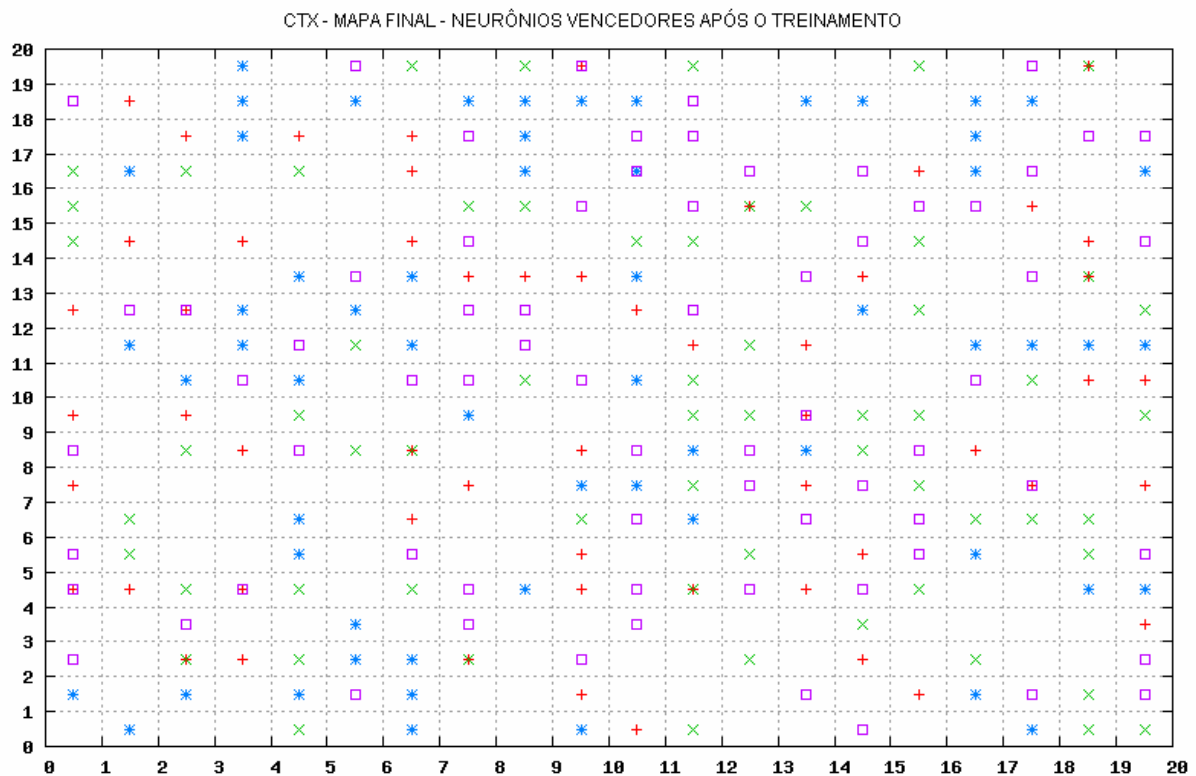


Figura 5.17 CTX - Mapa Final - neurônios vencedores após o treinamento

Observando a Figura 5.17, percebe-se que não foram gerados os mapas para as regiões correspondentes às nuvens de entrada, como ocorre no mapa da Figura 5.9. Existe uma grande superposição de regiões que irá gerar conflitos na interpretação dos estímulos de entrada como poderá ser observado partir dos testes realizados a seguir.

### 5.3.5.4 Teste do CTX patológico

Nesse caso, usaremos apenas o mapa de risco para avaliar a formação dos mapas, já que os resultados anteriores são suficientes para verificar que os mapas não foram bem formados.

#### Mapa de Risco - CTX

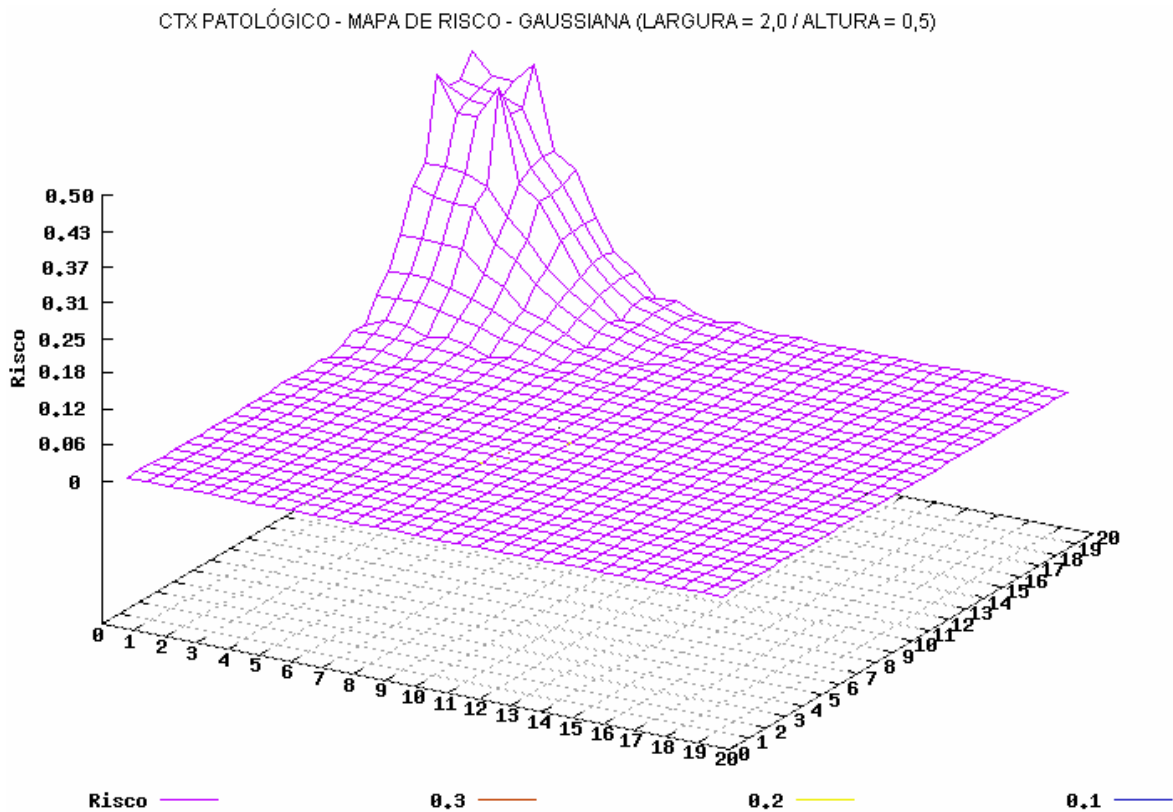


Figura 5.18 - CTX PATOLÓGICO - Mapa de Risco Gaussiana (Largura=2,0 Altura=0,5)

O mapa de risco do CTX patológico (Figura 5.18) é bem mais acentuado que o mapa de risco para o CTX sadio (Figura 5.14) com os mesmos valores de parâmetros da gaussiana.

### 5.3.5.5 Considerações

A patologia pode se estabelecer tanto na AMD como no CTX. Nas simulações que serão realizadas para avaliar o modelo globalmente, 4 possibilidades deverão ser consideradas: AMD sadia e patológica e CTX sadio e patológico.

### 5.3.6 Fase-04 - Geração do Alarme - Neurônios $NS_A$ e $NS_C$

Nas três fases anteriores, foram contemplados para as redes da AMD e do CTX, o treinamento, os testes de avaliação do treinamento e a geração da patologia. Nesta etapa de construção do modelo será visto como gerar o sinal de alarme emitido pela AMD e pelo CTX, já que uma rede SOM não gera esse tipo de sinal.

Gerada a patologia na AMD, o que se deseja é encontrar uma maneira de simular como o CTX poderá inibir os efeitos adversos gerados e levar o sistema de volta a homeostase.

Para modelar esse comportamento, optou-se por usar um neurônio linear (Adaline) que irá tomar todos os impulsos de entrada ofertados a cada uma das redes SOM (AMD e CTX) e gerar um único neurônio de saída para cada uma delas ( $NS_A/NS_C$ ). O modelo neurocomputacional proposto na seção 5.3.2 está reproduzido abaixo.

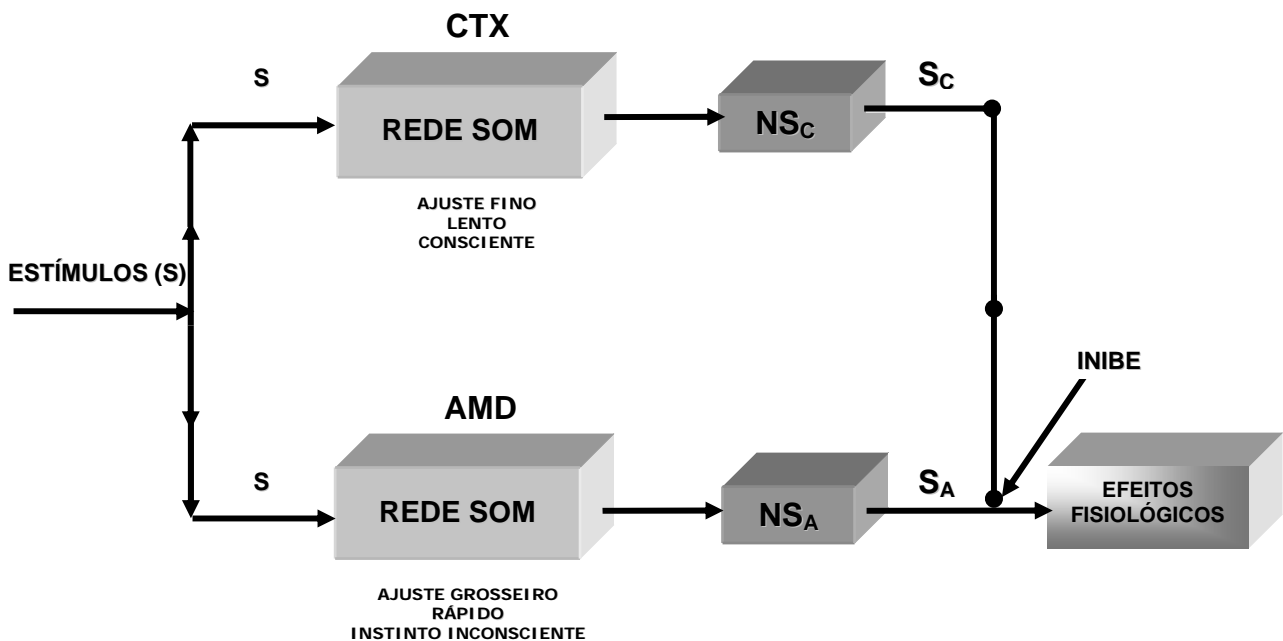


Figura 5.19 - Modelo Neurocomputacional

Cada neurônio de saída gera o seu sinal de alarme. Na figura acima o sinal de alarme emitido pelo  $NS_A$  é ( $S_A$ ), e o emitido pelo  $NS_C$  é ( $S_C$ ). Cada neurônio da rede SOM tanto da AMD como do CTX, terá uma conexão excitatória com esse neurônio de alarme. Assim, os neurônios da rede SOM da AMD terão sinapses excitatórias com o  $NS_A$ , e os da rede SOM do CTX com o  $NS_C$ . Desse modo, os dois mapas (AMD/CTX) se projetam para os seus respectivos neurônios de saída ( $NS_A$  e  $NS_C$ ). O modelo

completo está exibido na figura seguinte (Figura 5.20) e consta de 3 camadas que passaremos a descrever. Inicialmente, será apresentado apenas o modelo para a AMD já que o modelo do CTX é semelhante.

### 5.3.6.1 O Modelo de 3 Camadas para a AMD

A figura abaixo exibe o modelo de 3 camadas para a AMD que será apresentado a seguir.

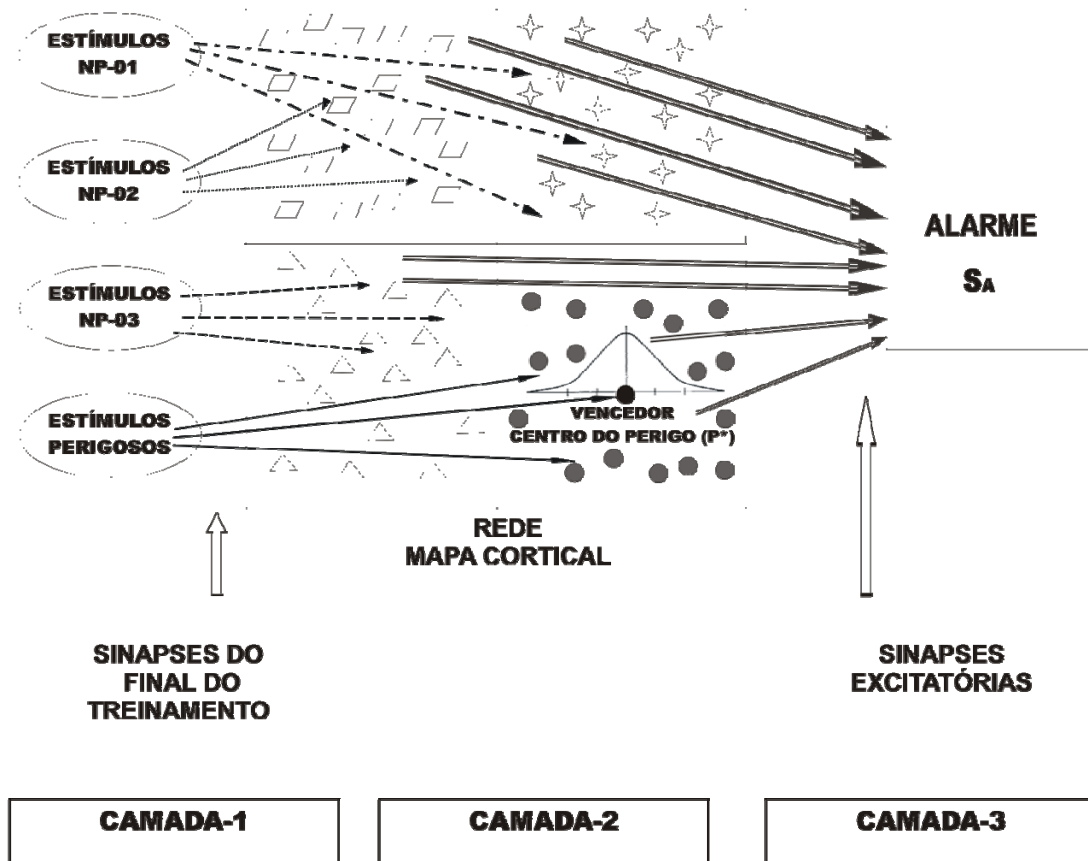


Figura 5.20 - O Modelo de 3 Camadas para AMD

#### Camada -1 A Fase de Treinamento

A primeira camada corresponde à fase de treinamento; nela, temos as 4 nuvens de estímulos que foram usadas para treinar a rede da AMD, sendo 3 nuvens com estímulos considerados não perigosos (NP-01, NP-02 e NP-03) e uma nuvem com os estímulos considerados perigosos (P). Após o treinamento da rede, são armazenadas (congeladas) as sinapses finais ( $w_{ij}$ ), que conectam os estímulos de entrada aos seus respectivos neurônios na camada de saída (Camada-2). A partir do mapa dos estímulos perigosos, no mapa da AMD é determinada a posição do neurônio vencedor ( $P^*$ ) para o



conjunto de estímulos considerados perigosos. Assim, ( $\mathbf{P}^*$ ) é o neurônio que melhor codifica um estímulo perigoso, tendo, portanto a maior sinapse entre todos os perigosos. Na Figura 5.20 ( $\mathbf{P}^*$ ) representa a posição desse neurônio.

### Camada -2 A Gaussiana de Risco

Em torno do neurônio vencedor dos estímulos perigosos ( $\mathbf{P}^*$ ) será passada a mesma gaussiana de risco utilizada na seção 5.3.4. A contribuição de cada neurônio  $i$  da camada de saída para o alarme da AMD ( $\mathbf{S}_A$ ) será inversamente proporcional à distância desse neurônio  $i$  a posição ( $\mathbf{P}^*$ ) do vencedor do perigo. Assim, neurônios distantes do perigo contribuem pouco para o alarme, enquanto neurônios mais próximos terão uma contribuição maior. O neurônio que representa o perigo terá a contribuição máxima para o  $\mathbf{S}_A$  já está no centro da gaussiana.

A largura da gaussiana de risco é um parâmetro relevante no modelo, já que regula o grau de excitação da AMD. Valores altos para esse parâmetro caracterizam uma AMD superexcitada provocando, portanto, uma superposição (*overlap*) entre regiões de estímulos perigosos e não perigosos. Assim, mesmo que um estímulo não perigoso esteja mapeado em uma região do mapa fora da região dos estímulos perigosos, poderá passar a contribuir para o alarme ( $\mathbf{S}_A$ ) com um valor significativo dependendo do grau de excitação da AMD. A largura da gaussiana regula então o nível de excitação desejado para o sistema amigdalóide, enquanto a altura indica a intensidade do alarme que é gerado.

Treinada a rede e localizada a posição ( $\mathbf{P}^*$ ) do centro do perigo, a próxima etapa é criar sinapses excitatórias, ligando cada neurônio da rede da AMD ao neurônio de saída  $NS_A$ .

### Camada-3 Geração do Alarme (SA) - As sinapses excitatórias

A função dessa camada é a de criar um conjunto de sinapses ligando a rede da AMD ao neurônio de alarme (NSA). Para cada estímulo  $S_j$  apresentado a rede o valor do alarme  $AS_j$  para esse estímulo será calculado da seguinte maneira:

$$AS_j = [S_j \times w_{i,j}] \times \phi(NS^*, P^*) \quad (5.5)$$

Onde:

$S_j \Rightarrow$  é o valor do estímulo de entrada  $j$  na rede da AMD.

$w_{ij} \Rightarrow$  é o valor da sinapse entre o estímulo  $S_j$  e o neurônio  $i$  que melhor codifica  $S_j$ .

$NS^* \Rightarrow$  é a posição do neurônio  $i$  na camada de saída que melhor codifica  $S_j$ .

$P^* \Rightarrow$  é a posição do neurônio na camada de saída que melhor representa o perigo (centro da gaussiana de risco).

$\phi \Rightarrow$  é a gaussiana de risco.

No nosso experimento, foi considerada apenas uma nuvem de estímulos perigosos; no entanto, é possível com o modelo implementado trabalhar com qualquer número de nuvens de estímulos perigosos. Por exemplo, se o experimento considerar duas nuvens de estímulos perigosos, teremos dois centros de perigo na camada de imagem ( $P1^*$  e  $P2^*$ ) e, portanto, duas gaussianas de risco, cada uma centrada no neurônio vencedor do perigo de cada nuvem ( $N1^*$  e  $N2^*$ ).

Nesse caso o valor do alarme para um estímulo de entrada  $S_j$  seria dado por  $AS_j = AS_j(P1^*) + AS_j(P2^*)$ , ou seja, a soma da contribuição para o alarme em função da proximidade de  $NS^*$  (neurônio que codifica melhor  $S_j$ ) em relação aos neurônios  $N1^*$  e  $N2^*$ .

### 5.3.6.2 O Modelo de 3 Camadas para o CTX

O mesmo processo será repetido para o CTX, gerando um sinal de alarme  $S_C$  obtido de maneira semelhante ao da AMD. Nesse caso, a largura da gaussiana de risco em torno dos neurônios vencedores do perigo poderá ser regulada de maneira que não haja superposição. Ou seja, o CTX por ter mais neurônios consegue ser mais discriminador que a AMD, evitando que estímulos não perigosos não sejam considerados como perigosos, já que serão mapeados em regiões distintas. Os falsos positivos gerados pela AMD serão inibidos pela atuação do CTX através de uma análise mais refinada dos estímulos de entrada.

O sinal gerado pelo CTX deverá ser suficiente para promover a inibição da AMD, impedindo a manifestação dos sintomas fisiológicos do transtorno. O processo de inibição proposto e o respectivo modelo estão descritos mais adiante.

### 5.3.6.3 Considerações

De acordo com esse modelo de 3 camadas, os mapas da AMD e do CTX resultantes do treinamento se projetam para os seus respectivos neurônios de saída ( $NS_A$  e  $NS_C$ ) gerando os seus respectivos sinais de alarme ( $S_A$  e  $S_C$ ). Essa projeção ocorre através de sinapses excitatórias calculadas em função da ativação de cada neurônio, ponderado pela distância ao vencedor do perigo dada pela gaussiana de risco. Os valores dos parâmetros da gaussiana de risco determinam o quanto cada conjunto de neurônios influencia no alarme. Assim, podemos pensar na gaussiana da AMD como um filtro de banda larga e na gaussiana do CTX como um filtro de banda fina. Os valores dessa banda passante para AMD e para o CTX são determinantes na configuração do circuito (Figura 5.21).

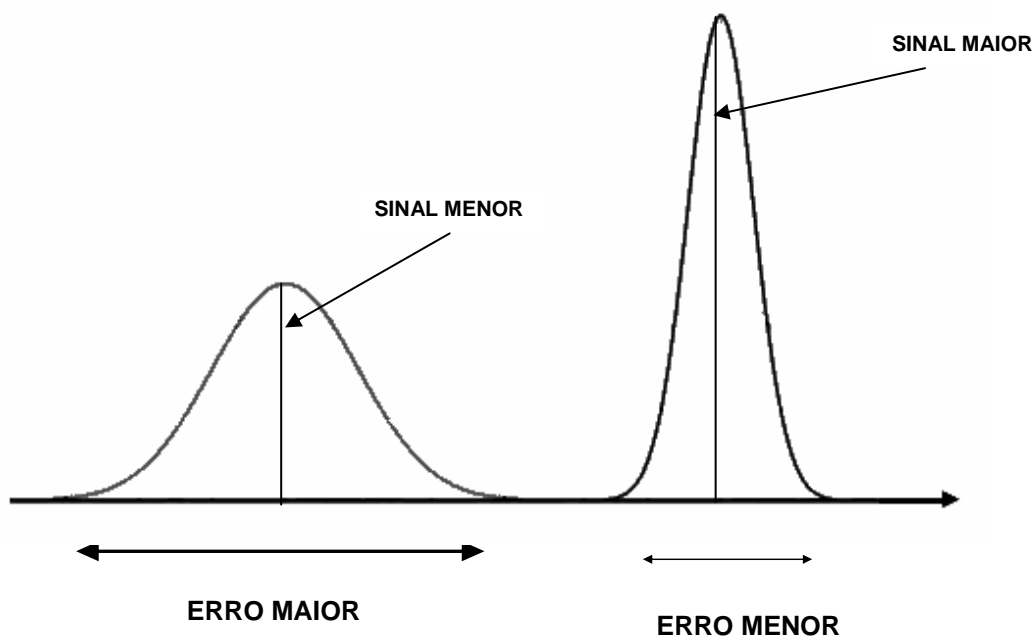


Figura 5.21 - Gaussianas de Risco

O ajuste nos valores desses parâmetros permite gerar alternativas para testar situações de controle e patologias. Assim, alguns aspectos interessantes do modelo podem ser considerados:

- A largura da gaussiana de risco poderá ser aumentada para simular uma situação de superexcitação da AMD e gerar a patologia.
- Um nível alto de stress pode influenciar na análise do CTX. Embora o mapa tenha sido bem formado (o CTX aprendeu efetivamente), um nível alto de ansiedade pode

causar erros de interpretação do sistema cognitivo. Isso pode ser simulado alterando-se os parâmetros da gaussiana de risco do CTX.

- A AMD pode ter um índice de classificação errada fixo, estando o indivíduo ansioso ou não. Portanto, o problema estaria no CTX, que, com a presença de ansiedade passa a confundir o que é perigo com o que não é perigo. Essa é uma hipótese de trabalho interessante do ponto de vista farmacológico, haja vista que os benzodiazepínicos (BDZ's) atuam sobre o CTX. Quando eles “acalmam” o CTX, na realidade estão tornando os neurônios corticais menos excitatórios e mais seletivos.

A modelagem apresentada até esse ponto produziu como resultado prático a geração de dois sinais de alarme, um gerado pela AMD ( $S_A$ ) e outro pelo CTX ( $S_C$ ). O próximo e último módulo do modelo aborda a dinâmica do processo que relaciona AMD e CTX. O modelo incorpora também mecanismos que permitem observar o fenômeno através de sua componente temporal, já que os spikes (disparos) da AMD e do CTX ocorrem em instantes de tempo diferentes. O Circuito Desinibitório Cortical discutido na próxima seção permite uma modelagem interessante para a dinâmica desse processo.

## **5.4 O Processo de Inibição - O Circuito Desinibitório Cortical**

### **5.4.1 Considerações Iniciais**

A manifestação da patologia do TP pode ocorrer por defeitos na circuitaria cerebral, em especial na parte referente à AMD, ao CTX ou a ambos. O CTX atua sobre a AMD através de sinapses inibitórias, reorganizando e reclassificando possíveis sinais de ameaça potencial, utilizando um aparato mais discriminativo. A patologia do TP pode se manifestar por algum defeito neurobiológico nessa conexão (CTX/AMD). Nessa hipótese, ou os estímulos inibitórios enviados pelo CTX não conseguem alcançar a AMD, ou não são potentes o suficiente para inibir sua ação, provocando, assim, os efeitos fisiológicos do transtorno. O Circuito Desinibitório Cortical (CDC) proposto a seguir pretende modelar essas conexões e permitir que sejam simulados defeitos na circuitaria que levam ao TP. Assim, estaremos fazendo a hipótese de que existe entre a AMD e o CTX um circuito desinibitório cortical, que na presença de um CTX sadio consegue inibir ou desinibir a AMD, dependendo da natureza do estímulo de entrada (P

ou NP). O circuito permite ainda realizar uma análise temporal da ação da AMD e do CTX. Esse é o último módulo do modelo neurocomputacional construído para avaliar as hipóteses do modelo descritivo proposto por Goddard e Charney.

#### 5.4.2 O Circuito Desinibitório Cortical

A estrutura proposta para o Circuito Desinibitório Cortical está exibida na Figura 5.22 abaixo.

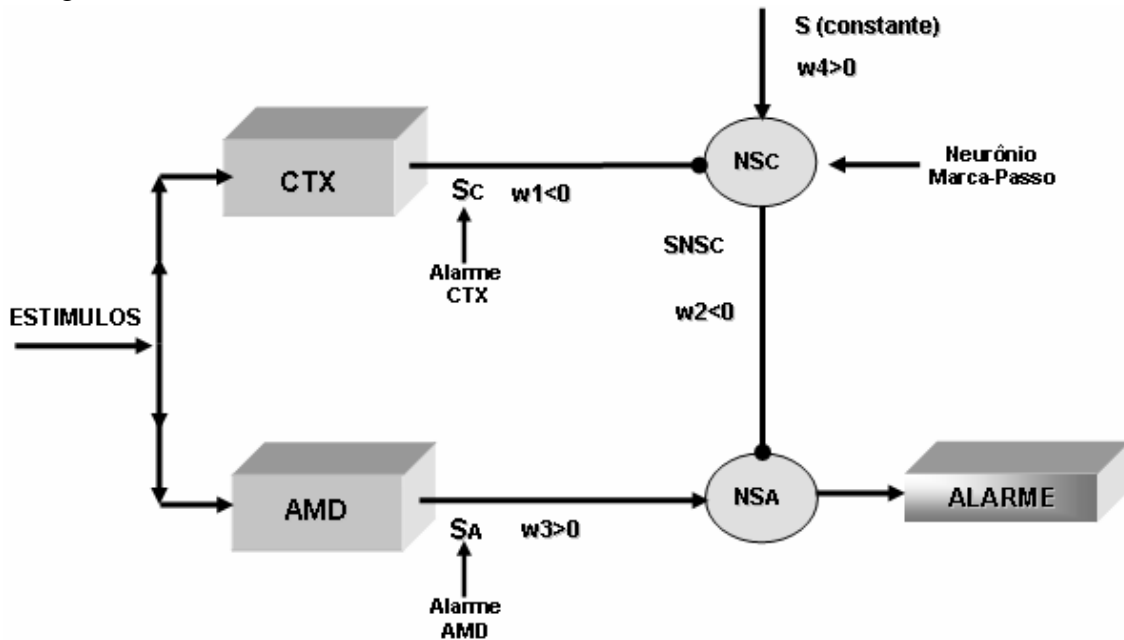


Figura 5.22 - Circuito Desinibitório Cortical (CDC)

#### Descrição dos elementos do Circuito Desinibitório Cortical (CDC)

- **Estímulos**  $\Rightarrow$  representam os estímulos de entrada apresentados ao organismo.
- **AMD**  $\Rightarrow$  representa o modelo de 3 camadas para a AMD apresentado anteriormente. É composto por uma rede SOM treinada convenientemente para simular o comportamento da AMD, uma camada intermediária com gaussianas de risco em torno dos vencedores dos estímulos considerados perigosos e o sinal de alarme gerado para um estímulo de entrada qualquer ( $S_A$ ).
- **CTX**  $\Rightarrow$  é semelhante ao modelo de 3 camadas da AMD e com as características inerentes ao funcionamento do CTX descritas anteriormente. O sinal de alarme gerado pelo CTX é ( $S_C$ ).
- $S_A$   $\Rightarrow$  é o sinal de alarme gerado pela AMD a partir do modelo de 3 camadas.
- $S_C$   $\Rightarrow$  é o sinal de alarme gerado pelo CTX a partir do modelo de 3 camadas.

- $w_3 \Rightarrow$  são sinapses excitatórias ( $w_3 > 0$ ) que ligam o sinal de alarme gerado pela AMD ( $S_A$ ) ao neurônio de saída da AMD ( $NS_A$ ).
- $S_C \Rightarrow$  é o sinal de alarme gerado pelo CTX a partir do modelo de 3 camadas.
- $w_1 \Rightarrow$  são sinapses inibitórias ( $w_1 < 0$ ) que ligam o sinal de alarme gerado pelo CTX ( $S_C$ ) ao neurônio de saída do CTX ( $NS_C$ ).
- $S \Rightarrow$  sinal de entrada (estímulo aferente constante) que chega ao  $NS_C$ . Definido dessa maneira  $S$  mantém  $NS_C$  permanentemente funcionando e inibindo a AMD. Assim, nosso modelo pressupõe que a AMD é inibida por *default*.
- $w_4 \Rightarrow$  sinapse excitatória ( $w_4 > 0$ ) que mantém  $NS_C$  constantemente excitado.
- $NS_C \Rightarrow$  é o neurônio de saída do CTX e pode ser considerado como um neurônio marca-passo. Esse neurônio é permanentemente estimulado por uma entrada constante ( $S$ ) e uma sinapse excitatória ( $w_4 > 0$ ) sendo responsável por manter a AMD inibida através de uma sinapse inibitória como mostrado na figura. Correntes iônicas no organismo permitem a ocorrência desse tipo de neurônio que, no nosso modelo, funciona como um filtro em relação à geração do Alarme.

$$\text{Entrada em } NS_C \Rightarrow w_1 \times S_C + w_4 \times S$$

$$\text{Saída de } NS_C \Rightarrow SNS_C = w_1 \times S_C + w_4 \times S - \theta_{NS_C}$$

- $SNS_C \Rightarrow$  é o sinal emitido pelo  $NS_C$ .
- $\theta_{NS_C} \Rightarrow$  limiar do  $NS_C$  (só dispara se a ativação for maior que  $\theta_{NS_C}$ )
- $w_2 \Rightarrow$  são sinapses inibitórias ( $w_2 < 0$ ) que ligam o neurônio marca-passo  $NS_C$  ao  $NS_A$ .
- $NS_A \Rightarrow$  é o neurônio de saída da AMD responsável pela geração do sinal de alarme.

$$\text{Entrada em } NS_A \Rightarrow w_2 \times SNS_C + w_3 \times S_A$$

$$\text{Saída de } NS_A \Rightarrow \text{ALARME} = w_2 \times SNS_C + w_3 \times S_A - \theta_{\text{ALARME}}$$

- $\theta_{\text{ALARME}} \Rightarrow$  limiar do Alarme (só dispara se Alarme  $>$   $\theta_{\text{ALARME}}$ )

Uma avaliação preliminar do CDC será vista na próxima seção.

### 5.4.3 Avaliação do Circuito Desinibitório Cortical (CDC)

O Circuito Desinibitório Cortical (CDC) permite avaliar várias alternativas para o modelo, considerando o sistema amigdalóide com e sem patologia. Adicionalmente é possível analisar essas alternativas para estímulos considerados perigosos (P) e estímulos considerados não perigosos (NP).

Nas duas situações de avaliação, apresentadas a seguir, estamos supondo um estado de normalidade do CTX, ou seja, sem a presença de nenhum defeito

neurobiológico decorrente da patologia. As demais situações serão analisadas no Capítulo-6.

### 5.4.3.1 Estímulo Perigoso (EP) - Acerto da AMD/Acerto do CTX

A situação proposta está exibida no circuito da figura abaixo.

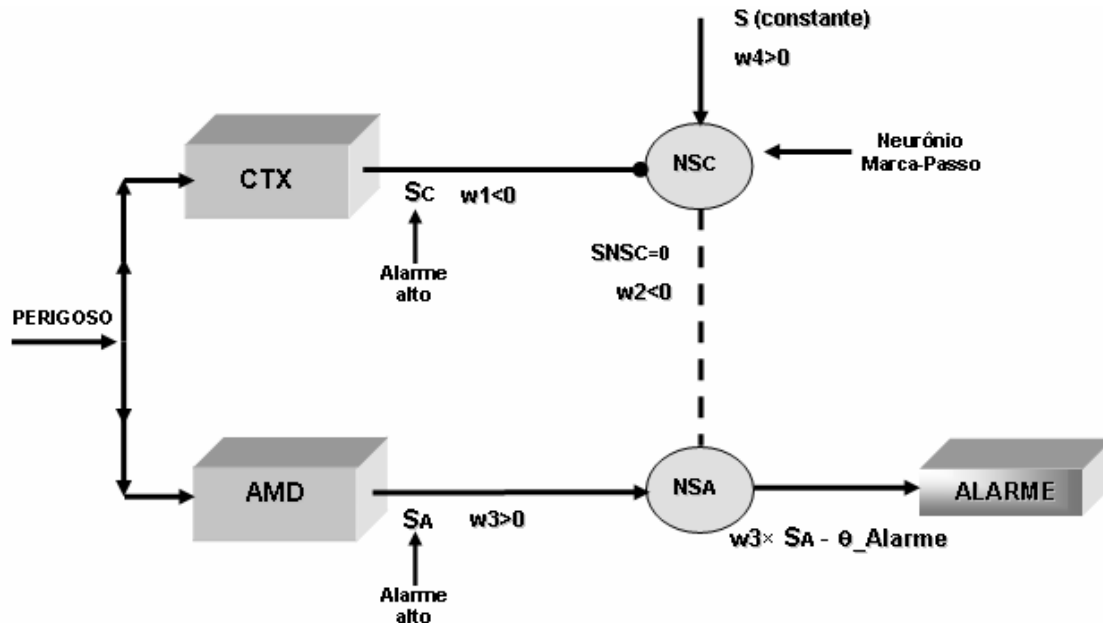


Figura 5.23 - CDC na presença de um estímulo Perigoso / Acerto da AMD e do CTX

O processo de análise de um estímulo perigoso se estabelece nos seguintes passos:

- 01- AMD  $\Rightarrow$  detecta perigo e gera alarme  $S_A$  alto que é enviado para o  $NS_A$ . O alarme  $S_A$  é multiplicado por  $w_3 (>0)$  gerando uma entrada  $w_3 \times S_A$  alta no  $NS_A$ .
- 02 - CTX  $\Rightarrow$  detecta perigo e gera alarme  $S_C$  alto que é enviado para o  $NS_C$ .
- 03- O alarme  $S_C$  é multiplicado por  $w_1 (<0)$  gerando uma entrada  $w_1 \times S_C$  negativa alta (em módulo) que é enviada para o  $NS_C$ .
- 04- No  $NS_C$  esse valor ( $w_1 \times S_C$ ) é somado a entrada constante  $w_4 \times S$  inibindo o seu valor de saída ( $SNS_C$ ) que é dado por  $SNS_C = (w_1 \times S_C + w_4 \times S) - \theta_{NSC}$  o que resulta em um valor de  $SNS_C$  próximo de zero ou zero.
- 05- A componente inibitória aferente a  $NS_A$  vinda de  $NS_C$  ( $SNS_C$ ) é multiplicada por  $w_2 (<0)$ , mas como a mesma é próxima de zero, o produto  $w_2 \times SNS_C$  também é próximo de zero. Ou seja, o CTX inibiu o neurônio marca-passo que era o inibidor da AMD.

06- O Alarme gerado por NSA que é dado por  $(w_2 \times SNS_C + w_3 \times S_A) - \theta_{ALARME}$  passa então a ser igual a  $w_3 \times S_A - \theta_{ALARME}$ , ou seja, o sinal da AMD passa limpo gerando o Alarme. Logo, nesse caso  $Alarme = w_3 \times S_A - \theta_{ALARME}$ .

A dinâmica do processo de como o CDC se comporta quando o estímulo é perigoso, está exibida na Figura 5.23. Nesse caso, o CTX inibe o neurônio marca-passo, que é o responsável por manter a AMD inibida através da componente  $SNS_C$ , que, multiplicada por  $w_2 (<0)$ , gera uma entrada negativa. Assim, a linha tracejada entre  $NS_C$  e  $NS_A$  indica que a conexão inibitória deixa de existir, permitindo que o sinal de alarme dado pela AMD seja efetivamente enviado ao organismo. Nesse caso, o CTX confirma o sinal de alarme dado pela AMD.

#### 5.4.3.2 Estímulo Não-Perigoso (NP) - Erro da AMD/Acerto do CTX

A dinâmica do processo do como o CDC se comporta quando o estímulo é não perigoso está reproduzida na Figura 5.24.

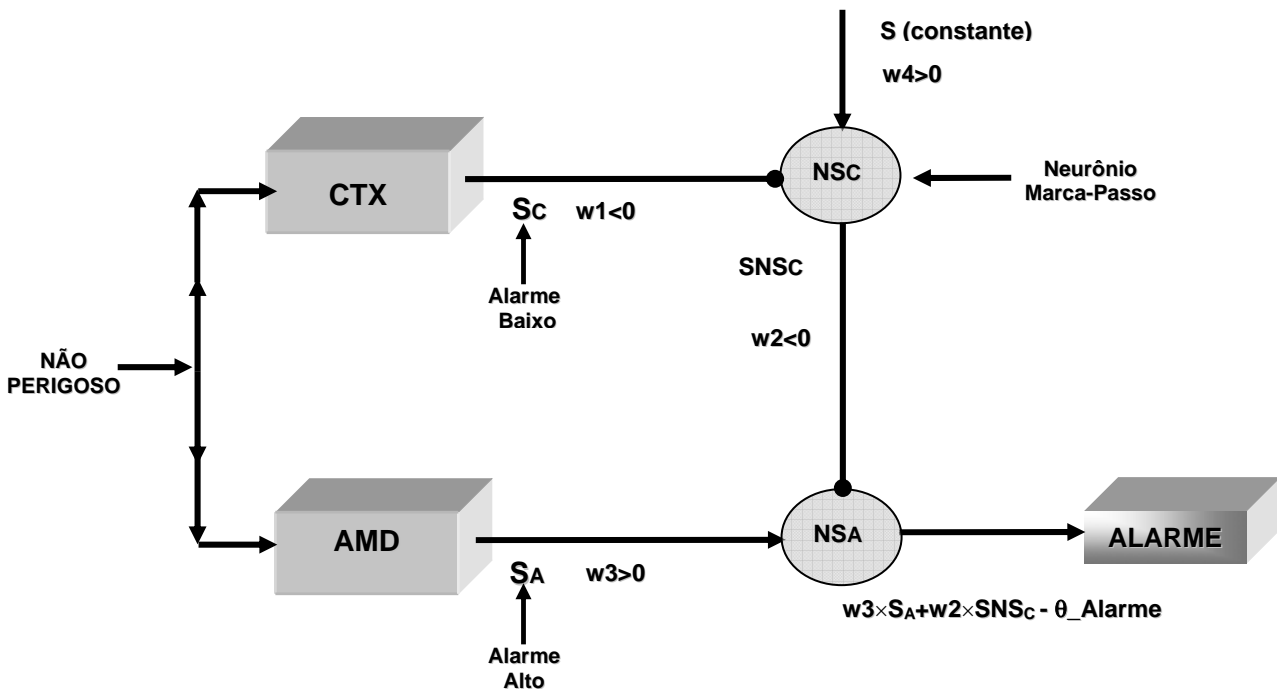


Figura 5.24 - CDC na presença de um estímulo Não Perigoso-Erro AMD / Acerto CTX

O processo de análise de um estímulo não perigoso se estabelece nos seguintes passos:

01- AMD  $\Rightarrow$  erra e detecta perigo gerando um alarme  $S_A$  alto que é enviado para o NSA. O alarme  $S_A$  é multiplicado por  $w_3 (>0)$ , gerando uma sinapse de entrada  $w_3 \times S_A$  alta no  $NS_A$ .



- 02 - CTX  $\Rightarrow$  acerta e detecta que não há perigo gerando um alarme  $S_C$  muito baixo ou próximo de zero.
- 03- O alarme  $S_C$  gerado pelo CTX é multiplicado por  $w_1$  ( $<0$ ), gerando uma saída  $w_1 \times S_C$  próxima de zero que é enviada para NSC.
- 04- No NSC, o valor  $w_1 \times S_C$  é somado à entrada constante  $w_4 \times S$ , e como o mesmo é próximo de zero, o valor de saída (SNSC) que é dado por  $SNSC = (w_1 \times S_C + w_4 \times S) - \theta_{NSC}$  será igual a  $w_4 \times S - \theta_{NSC}$ , ou seja, nesse caso, o CTX não consegue inibir o neurônio marca-passo que é o inibidor da AMD.
- 05- A componente inibitória aferente a  $NS_A$  vinda de NSC ( $SNS_C$ ) é multiplicada por  $w_2$  ( $<0$ ), gerando a entrada  $w_2 \times SNS_C$  no  $NS_A$ .
- 06- O Alarme gerado por NSA é dado pela soma das duas entradas: uma inibitória vinda de NSC ( $w_2 \times SNS_C$ ) e outra excitatória vinda da AMD ( $w_3 \times S_A$ ), ou seja,  $Alarme = w_2 \times SNS_C + w_3 \times S_A - \theta_{Alarme}$ . Nesse caso, como a componente  $w_2 \times SNS_C$  é negativa, consegue inibir o sinal de alarme gerado pela AMD.

A dinâmica do processo do como o CDC se comporta, quando o estímulo é não perigoso está reproduzida na figura abaixo.

No caso de um estímulo NP, o CTX não inibe o neurônio marca-passo que é o responsável por manter a AMD inibida através da componente  $SNS_C$ , que multiplicada por  $w_2$  ( $<0$ ) gera uma sinapse inibitória em NSA.

## 5.5 Considerações

Nesse capítulo foi apresentado o modelo neurocomputacional baseado em redes SOM, para o modelo descritivo proposto por Goddard e Charney (1997).

O treinamento das duas redes (AMD e CTX) foi realizado a partir de um algoritmo desenvolvido com esse propósito, permitindo a criação de mapas topológicos coerentes com as situações que se deseja simular, a partir de uma escolha conveniente dos parâmetros que regulam o treinamento. As redes da AMD e do CTX foram treinadas utilizando 4 nuvens de estímulos aleatórios, sendo 3 (três) para estímulos não perigosos (**NP**) e 1 (uma) para estímulos considerados perigosos (**P**).

Os dados de entrada foram considerados sem normalização, exigindo como contrapartida um esforço computacional significativo na fase de treinamento. Essa alternativa foi necessária, já que o pré-processamento resultante da normalização

inviabilizava os passos seguintes da modelagem, em especial na fase de criação de mapas topológicos mal formados. As hipóteses neurobiológicas primárias, relacionadas com algumas características básicas da AMD e do CTX foram contempladas. Desse modo, se estabeleceu uma rede para AMD com poucos neurônios (100) enquanto a rede do CTX foi treinada com 400 neurônios. Os testes aplicados para avaliar a qualidade o treinamento das duas redes envolveram duas métricas (comparação dos mapas com estímulos próximos/gaussiana de risco) que se mostraram satisfatórios para o propósito do modelo.

Após treinamento das redes SOM da AMD e do CTX, o próximo passo foi gerar a patologia a partir de mapas mal formados, e coerentes com as hipóteses estabelecidas (AMD - poucos neurônios / CTX - muitos neurônios). Como não foi utilizada normalização para os dados de entrada (estímulos e sinapses) a fase de geração da patologia foi obtida sem grande esforço computacional, alterando-se os parâmetros de treinamento que regulam a formação dos mapas corticais (AMD e CTX).

O modelo neurocomputacional proposto está baseado em uma forte iteração entre a AMD e o CTX a partir dos seus respectivos sinais de alerta. No entanto, como uma rede SOM não gera esse tipo de sinal, o artifício do neurônio linear (Adaline) se mostrou interessante e útil para esse propósito. A gaussiana de risco utilizada na geração desses sinais permitiu ainda ampliar as possibilidades de modelagem, na medida em que alterações nos parâmetros que regulam suas características (largura e altura) são determinantes para o estabelecimento da patologia envolvida com o transtorno. Uma gaussiana de risco, com um desvio padrão grande (muito largo) consegue (mesmo em uma rede bem treinada) gerar superposições de regiões de estímulos perigosos e não perigosos. Da mesma forma, a altura da gaussiana de risco promove um aumento na intensidade do sinal de alarme gerado tanto pela AMD como pelo CTX. A possibilidade de manipulação desses parâmetros fornece uma capacidade de modelagem adicional não desprezível ao algoritmo implementado.

A estrutura do modelo de 3 camadas apresentada, permite uma visão macro das etapas iniciais do modelo proposto, incorporando à fase de treinamento a possibilidade de gerar os sinais de alarme acima mencionados.

A complexidade do assunto foi determinante para a elaboração de uma proposta mais reducionista, de maneira que, uma primeira aproximação na tentativa de explicar o transtorno pudesse ser formalizada e implementada através de um aparato computacional.

Como foi visto, a manifestação da patologia do TP pode ocorrer por defeitos na circuitaria cerebral, em especial nos módulos referentes à AMD, ao CTX ou a ambos. Nesse contexto, a atuação do CTX sobre a AMD através de sinapses inibitórias é fundamental para recompor a homeostase. No entanto, a patologia do TP pode se manifestar por algum defeito neurobiológico na conexão (CTX/AMD). Assim, alguns aspectos relacionados à abertura dos filtros que regulam as ações de iteração entre o CTX e da AMD foram examinados. A hipótese de que existe entre a AMD e o CTX um Circuito Desinibitório Cortical, que dependendo da natureza do estímulo de entrada (P ou NP) consegue inibir ou desinibir a AMD, foi necessária para fechar o ciclo do modelo.

O conjunto de parâmetros utilizados na estrutura do CDC possibilita realizar simulações para captar os efeitos das aberturas dos filtros que regulam as iterações AMD/CTX, além de proporcionar uma visão temporal do fenômeno.

As simulações relativas às outras fases do treinamento e à utilização do CDC serão vistas no Capítulo 6.

## Capítulo 6 - Simulações e Análise dos Resultados

Neste capítulo serão apresentados os resultados de algumas simulações envolvendo as fases de treinamento e a geração do alarme utilizando o Circuito Desinibitório Cortical. Essas simulações têm por objetivo avaliar a aderência do modelo, e corroborar as hipóteses iniciais sobre as causas do Transtorno do Pânico propostas no modelo descritivo de Goddard e Charney (1997). Foram avaliadas 4 situações básicas: AMD sadia, AMD patológica, CTX sadio, CTX patológico e combinações dessas situações. Entre as diversas simulações realizadas serão escolhidas as mais interessantes do ponto de vista explicativo.

Na fase de treinamento, será visto como os alarmes se posicionam em função do grau de excitação da AMD e do CTX. O Circuito Desinibitório Cortical permitirá avaliar os defeitos na conexão [CTX  $\Leftrightarrow$  AMD] e os efeitos no alarme final decorrentes. Um gráfico temporal permitirá avaliar os atrasos entre os disparos da AMD e do CTX e o comportamento do sinal de alarme em relação aos mesmos.

### 6.1 Simulações - Fase de Treinamento

A fase de treinamento será analisada com a utilização de um mapa denominado Mapas com Alarme. Esse tipo de mapa permite avaliar o nível do alarme, em função da proximidade entre, um neurônio mapeado por um estímulo (**S**) e centro da região dos estímulos perigosos (**P\***). A idéia é semelhante aos Mapas de Risco apresentados no Capítulo 5, ou seja, em torno do neurônio vencedor para os estímulos perigosos é passada uma gaussiana de risco, a partir da qual os valores do alarme serão calculados. No Mapa de Risco é plotado apenas o valor do risco, calculado em função da distância entre um neurônio **NS\*** (vencedor para o estímulo **S**) e o centro da região de perigo (**P\***). Como foi visto no Capítulo 5, o risco gerado por um estímulo (**S**) corresponde ao valor da gaussiana de risco parametrizada para aquele treinamento, ou seja,  $Risco = \phi(NS^*, P^*)$ . No Mapa com Alarme, o valor de risco é multiplicado pelo valor da ativação do neurônio. Assim, os valores plotados nos Mapas com Alarme são dados por:  $AS_j = [S_j \times w_{i,j}] \times \phi(NS^*, P^*)$  como visto na seção 5.3.6.1 do Capítulo 5. Nesse caso,  $AS_j$  corresponde ao alarme gerado pelo estímulo  $S_j$ .

A idéia subjacente a esse teste é a de que, o alarme gerado por um estímulo de entrada (**S**), depende não apenas do valor da ativação do neurônio mapeado na camada de imagem por esse estímulo, mas também de sua distância ao centro da nuvem de estímulos perigosos (**P\***). As simulações para as diversas configurações estão na próxima seção.

### 6.1.1 Mapas com Alarme - AMD / CTX

As simulações para as diversas configurações serão discutidas a seguir. Da mesma maneira que na gaussiana de risco, são geradas 4 nuvens de estímulos próximos aos centros das 4 nuvens de estímulos usados para treinar a rede (3 NP e 1 P). Cada nuvem de estímulos próximos tem 250 estímulos gerados aleatoriamente com 4 raios de proximidade diferentes ( **0,1 ; 0,2 ; 0,3 ; 0,4** ). Os valores utilizados nas simulações para as gaussianas de risco são:

AMD  $\Rightarrow$  largura = **2,0** altura = **0,9** / CTX  $\Rightarrow$  largura = **2,0** altura = **0,5**.

Para efeito de comparação entre os resultados da AMD e do CTX sadios e da AMD e do CTX patológicos (mapas mal formados) será utilizado apenas o primeiro raio de proximidade (**0,1**) que é o mais favorável. Os mapas estão exibidos nas seções seguintes.

#### 6.1.1.1 Mapas com Alarme - AMD Sadia

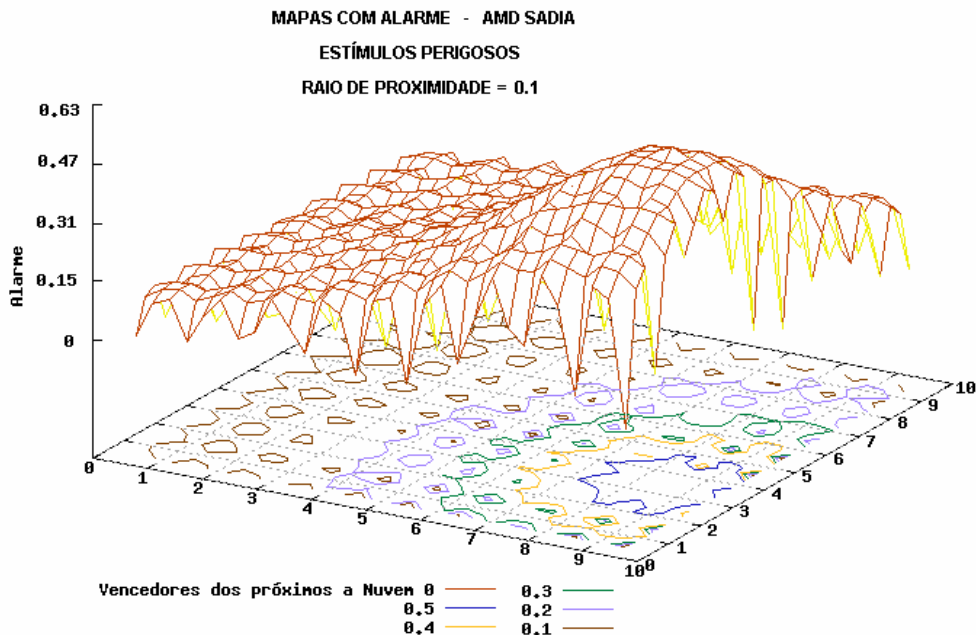


Figura 6.1 Mapas com Alarme - AMD Sadia - Estímulos Perigosos

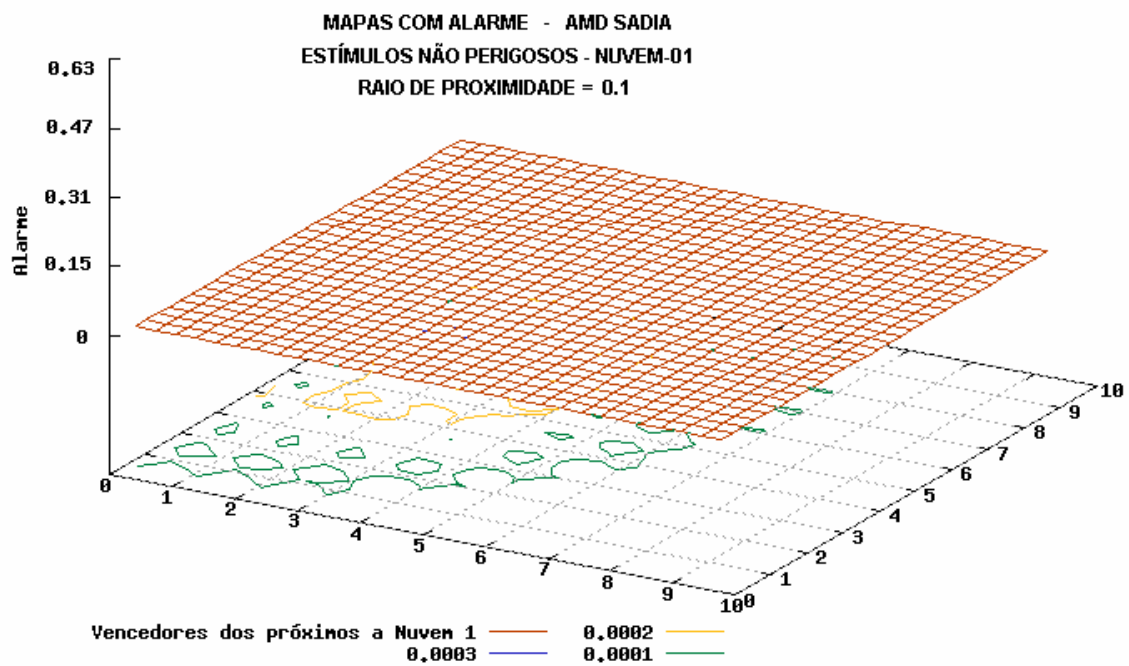


Figura 6.2 Mapas com Alarame-AMD Sadia - Estímulos Não Perigosos - Nuvem-01

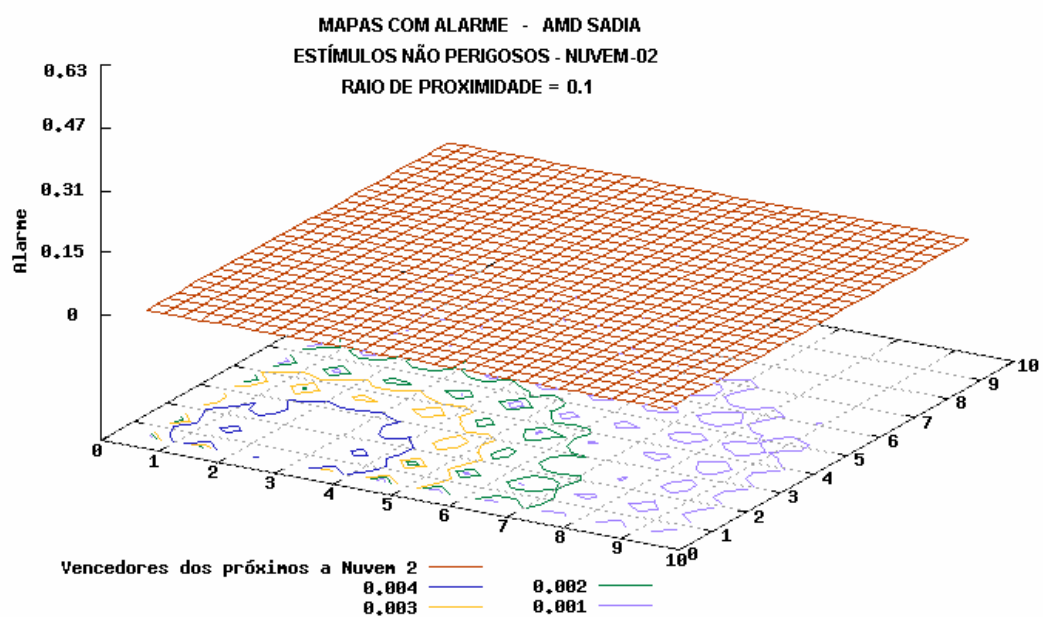


Figura 6.3 Mapas com Alarame - AMD Sadia - Estímulos Não Perigosos-Nuvem-02

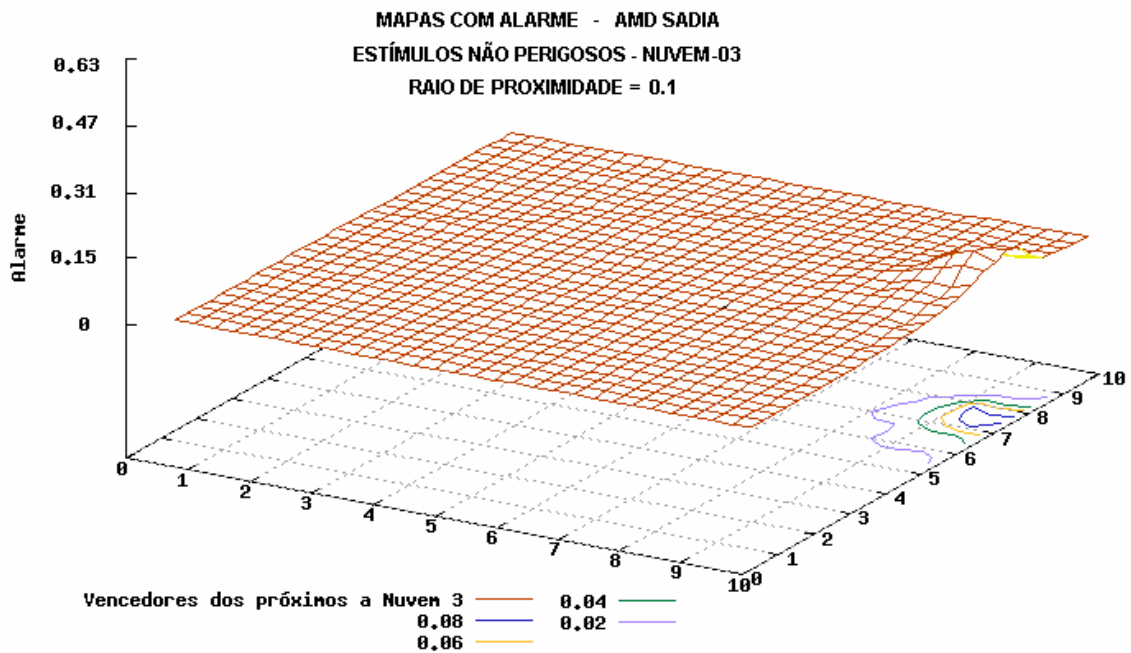


Figura 6.4 Mapas com Alarme-AMD Sadia - Estímulos Não Perigosos-Nuvem-03

### Análise dos Mapas com Alarme da AMD Sadia

Observando os quatro mapas, apenas no primeiro (Figura 6.1 Estímulos Perigosos) o valor do alarme foi significativo. Como esse mapa leva em consideração tanto a proximidade com o centro dos estímulos perigosos ( $P^*$ ) e o valor da ativação, apenas os estímulos perigosos (ou parecidos com os perigosos) geram alarme.

A proximidade com o centro da gaussiana de perigo ( $P^*$ ) faz com que os estímulos que pertençam à nuvem dos estímulos perigosos tenham um risco maior. Por outro lado, o fato de serem estímulos “parecidos” com o perigo, o valor de sua ativação é maior. Como o valor do alarme é calculado com esses dois fatores, estímulos mapeados topologicamente em neurônios próximos do centro da gaussiana de risco ( $P^*$ ) terão um alarme maior. Esse resultado garante que a rede SOM da AMD foi bem treinada, ou seja, o processo de competição à longa distância e cooperação à curta distância, foi capaz de gerar regiões separadas topologicamente e mapas bem formados.

Assim, existe um vetor de parâmetros capaz de promover o rearranjo aleatório inicial, de maneira que semelhanças na entrada (domínio) possam ser mapeadas em regiões próximas na saída (imagem). Nos mapas de estímulos não perigosos, apenas o que corresponde a Figura 6.4 apresentou uma pequena diferença em relação aos demais. A seguir são apresentados os mapas para uma AMD patológica.

### 6.1.1.2 Mapas com Alarme - AMD Patológica

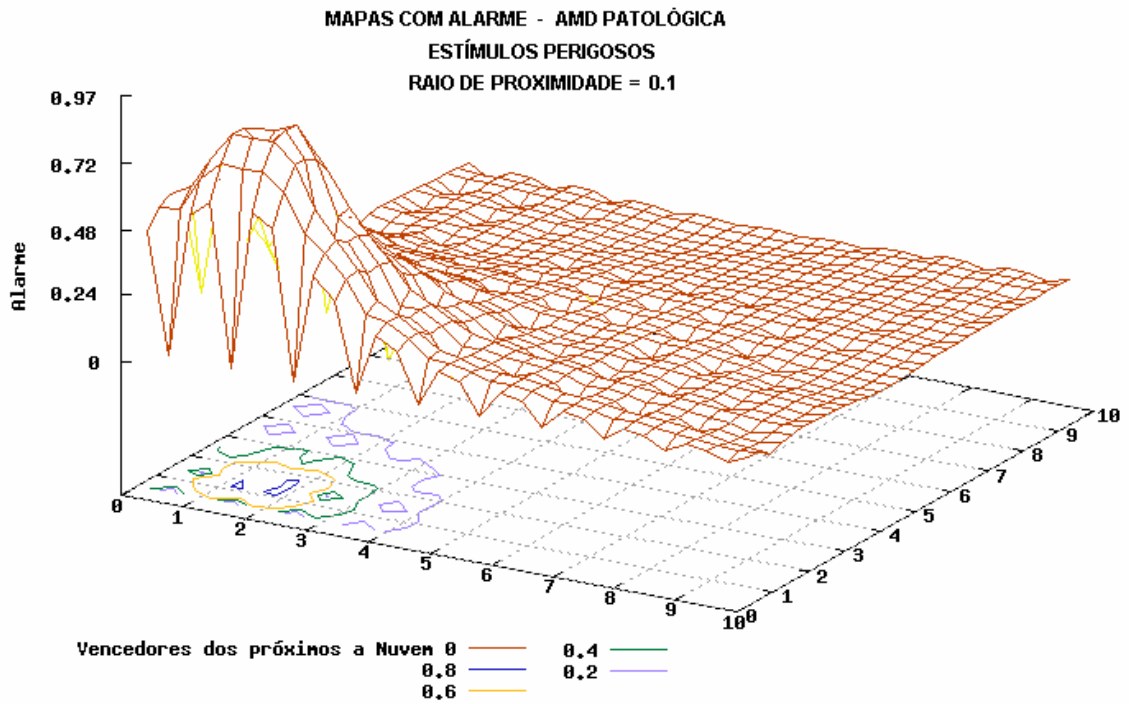


Figura 6.5 Mapas com Alarme - AMD Patológica - Estímulos Perigosos

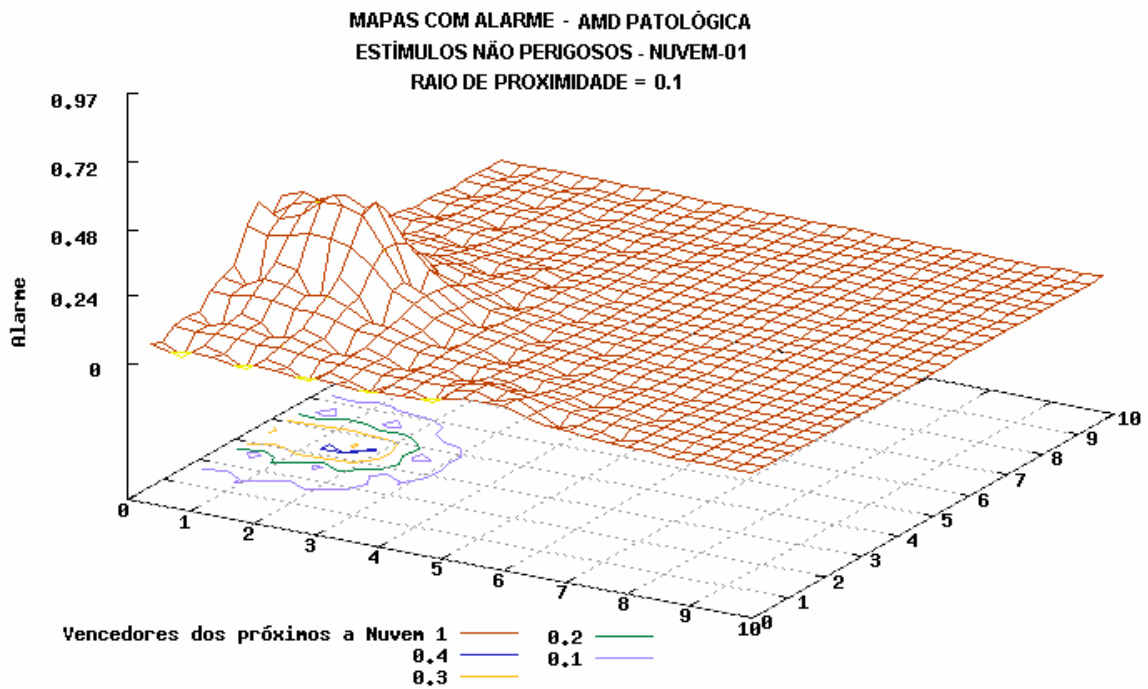


Figura 6.6 Mapas com Alarme-AMD Patológica-Estímulos Não Perigosos-Nuvem-01



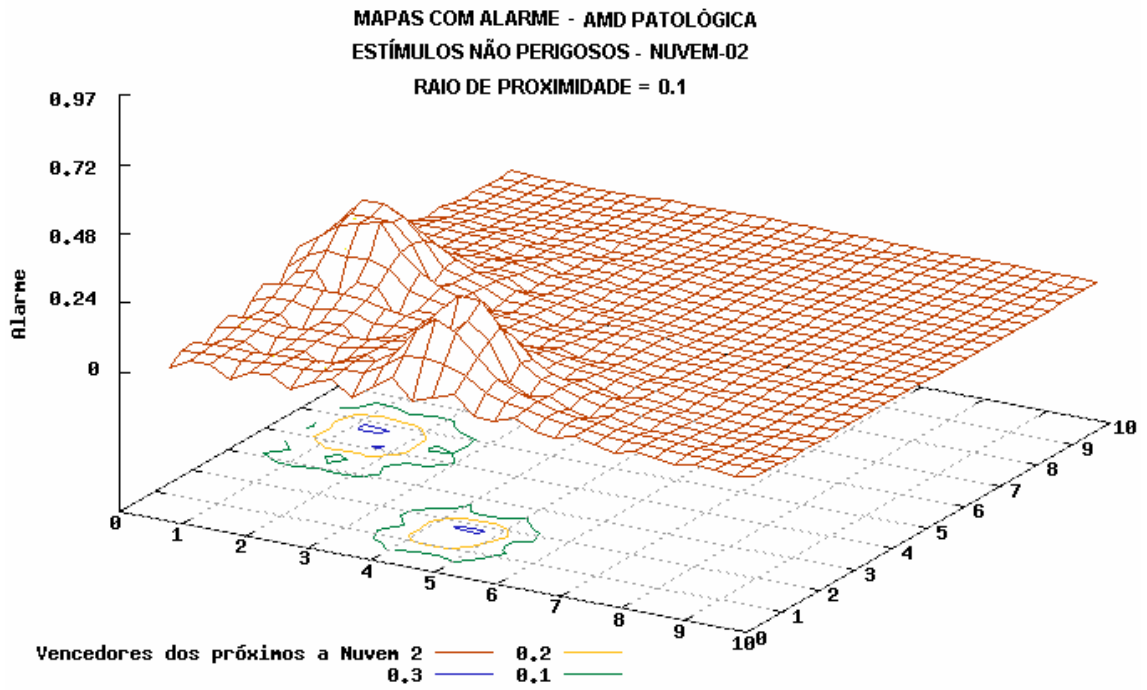


Figura 6.7 Mapas com Alarme - AMD Patológica - Estímulos Não Perigosos-Nuvem-02

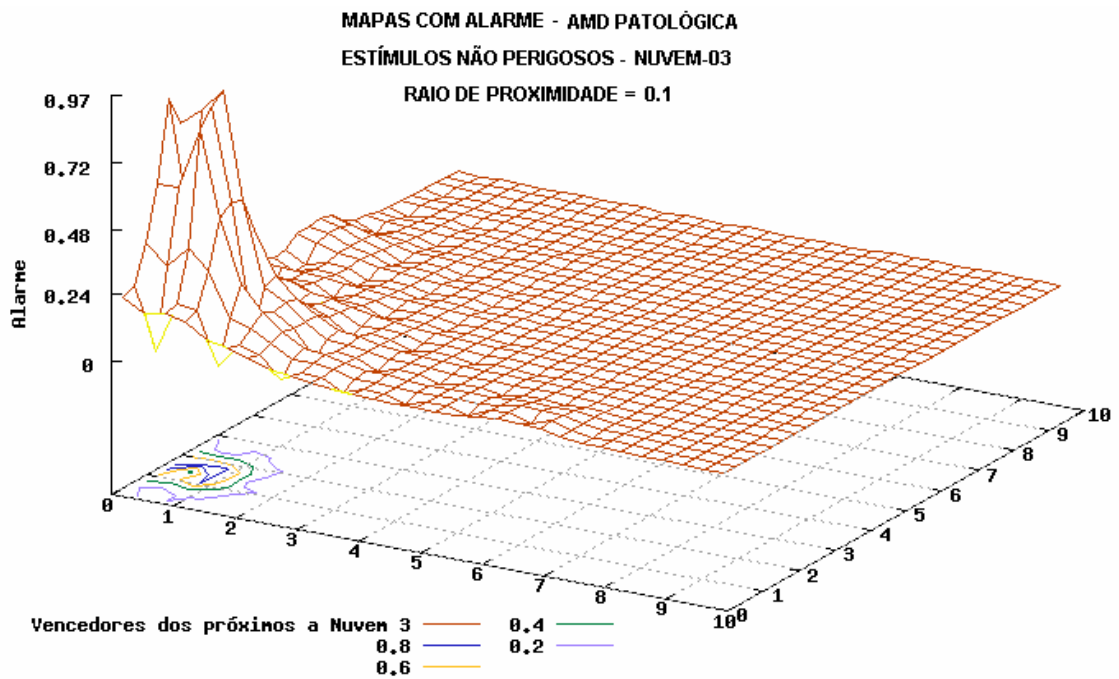


Figura 6.8 Mapas com Alarme - AMD Patológica - Estímulos Não Perigosos-Nuvem-03

## Análise dos Mapas com Alarme da AMD Patológica

A estrutura da AMD patológica foi gerada a partir de um treinamento mal realizado. Os parâmetros de treinamento foram escolhidos de maneira que não houvesse tempo do aprendizado da rede ocorrer. Observando os mapas, percebe-se que não apenas o nível de alarme é maior, como também a rede gera vários disparos para o conjunto de estímulos não perigosos (Figuras 6.6, Figura 6.7 e Figura 6.8). Essa má formação do mapa pode ser interpretada como um defeito neurobiológico da AMD, que acarreta disparos para qualquer tipo de estímulo como pode ser observado nos mapas.

Isso significa que a AMD passa a confundir estímulos perigosos (**P**) com não perigosos (**NP**), conduzindo o organismo a um estado de ansiedade crescente. Se a ação do CTX não for efetiva, os sintomas da patologia se manifestam no organismo.

A seguir são analisados os Mapas com Alarme para as duas configurações do CTX (Sadio e Patológico), considerando a mesma estrutura de dados de entrada.

### 6.1.1.3 Mapas com Alarme - CTX Sadio

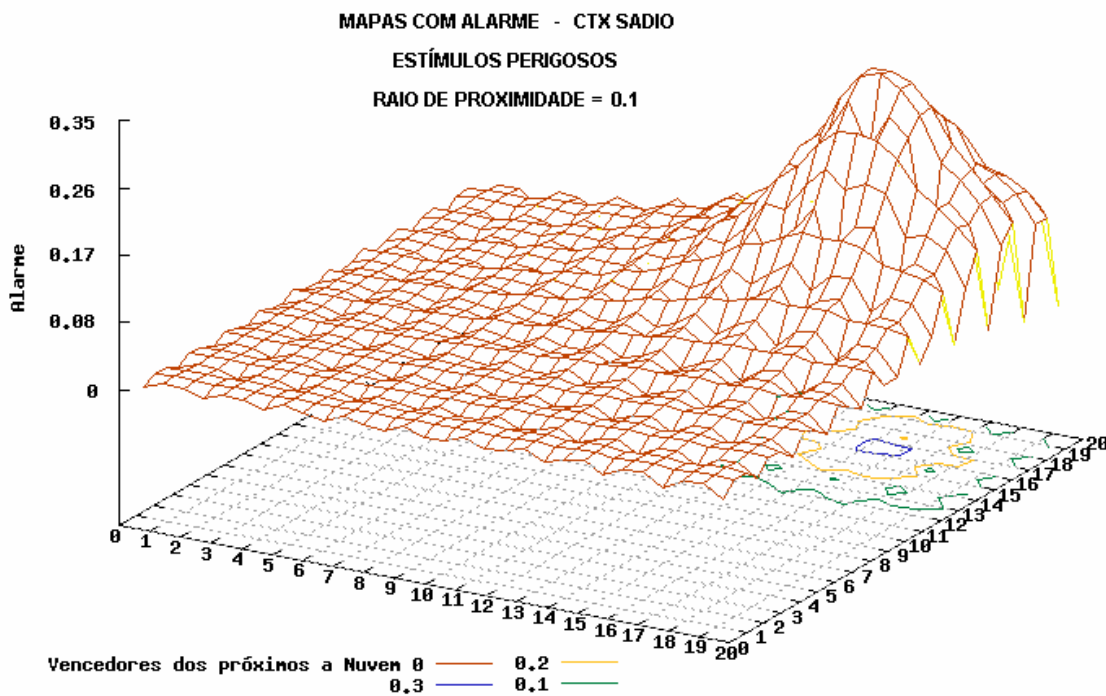


Figura 6.9 Mapas com Alarme - CTX Sadio - Estímulos Perigosos

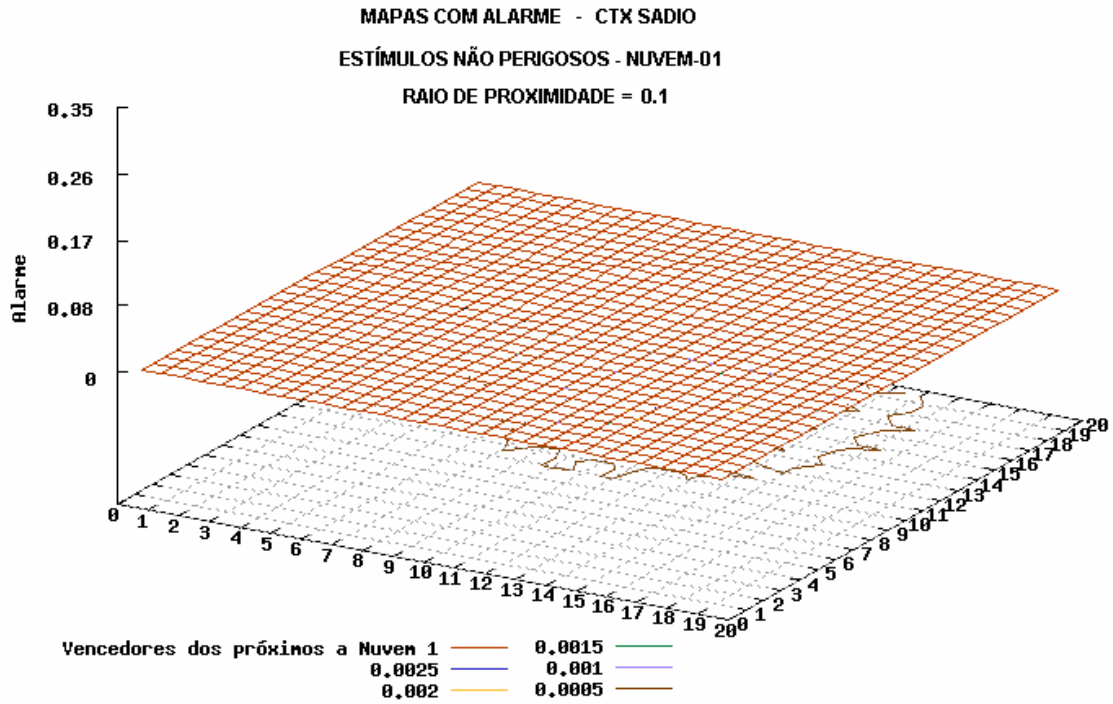


Figura 6.10 Mapas com Alarme - CTX Sadio - Estímulos Não Perigosos-Nuvem-01

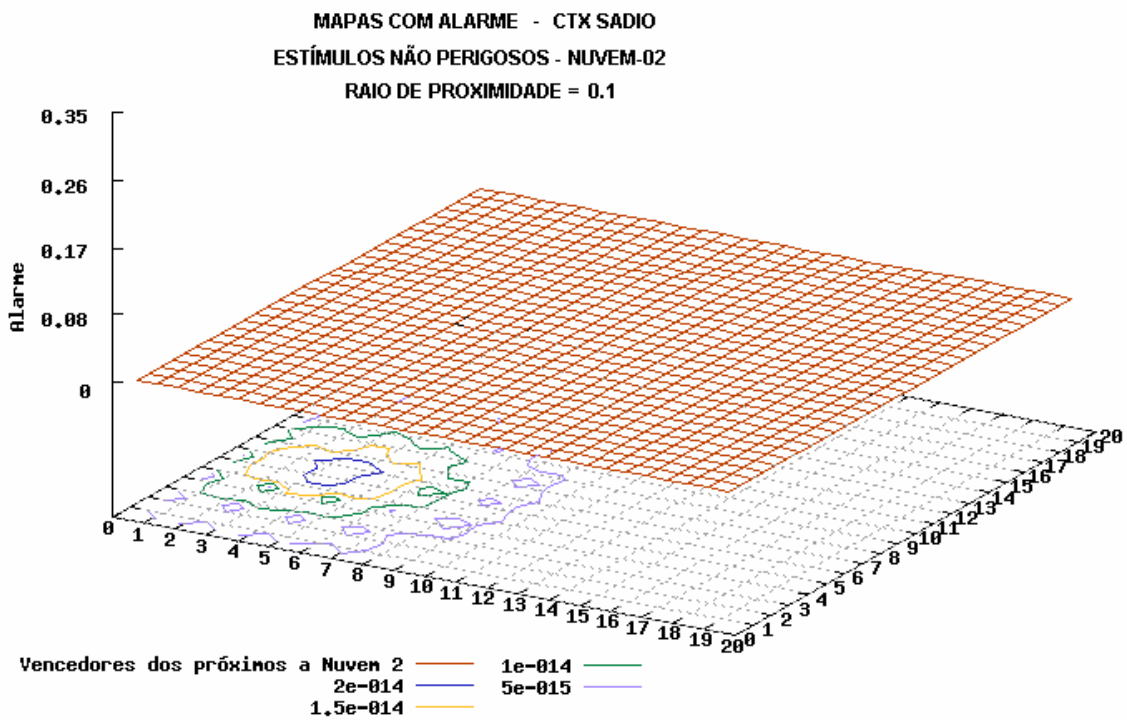


Figura 6.11 Mapas com Alarme - CTX Sadio - Estímulos Não Perigosos-Nuvem-02

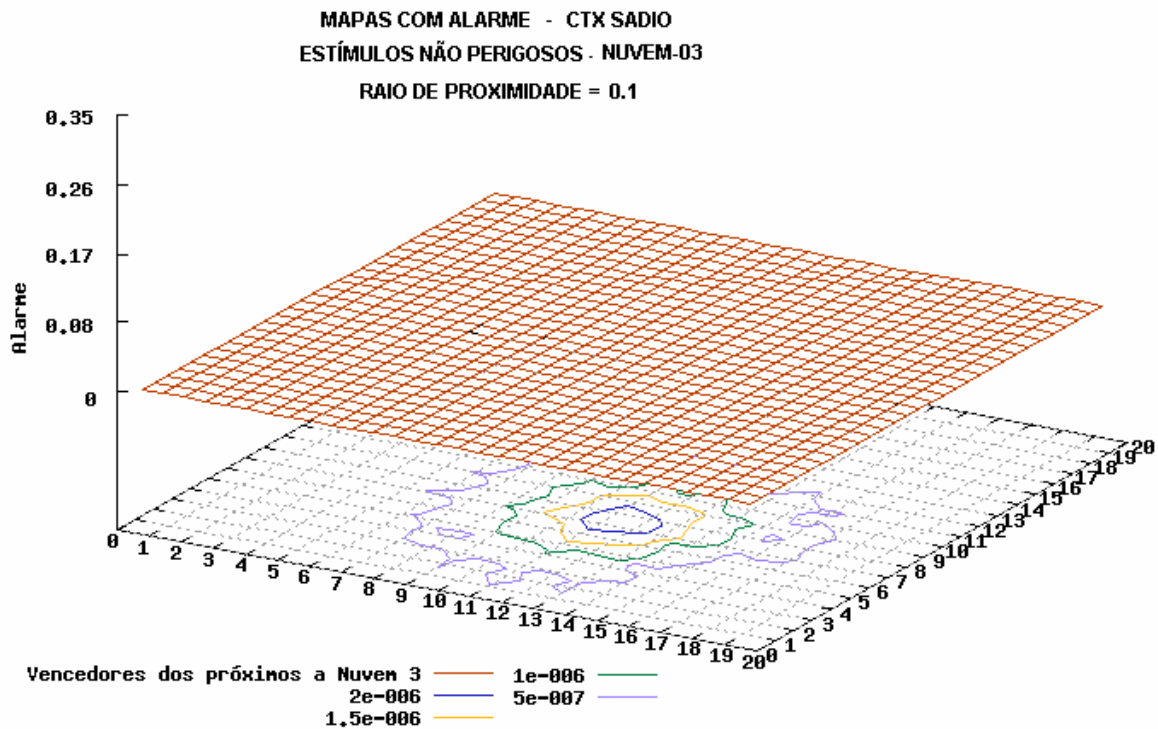


Figura 6.12 Mapas com Alarme - CTX Sadio - Estímulos Não Perigosos-Nuvem-03

### Análise dos Mapas com Alarme do CTX Sadio

Comparando-se os mapas dos estímulos perigosos (**P**) do CTX (Figura 6.9) com o da AMD (Figura 6.1), observa-se que o mapa do CTX é mais estável, tanto em relação à região que é ativada pelos estímulos, como em relação à intensidade do alarme (Máximo de **0,35** para o CTX e Máximo de **0,63** para a AMD).

Para os estímulos não perigosos (**NP**), o mapa não foi ativado (pelo menos de maneira perceptível graficamente) em nenhuma das 3 (três) nuvens consideradas. Essa estabilidade se deve ao fato da rede do CTX ter mais neurônios e realizar uma melhor classificação, ou seja, o CTX consegue ser mais seletivo em relação aos estímulos de entrada.

Na próxima seção serão analisados os mapas para o CTX patológico, ou seja, com uma rede não discriminativa, resultado de um treinamento mal realizado.

### 6.1.1.4 Mapas com Alarme - CTX Patológico

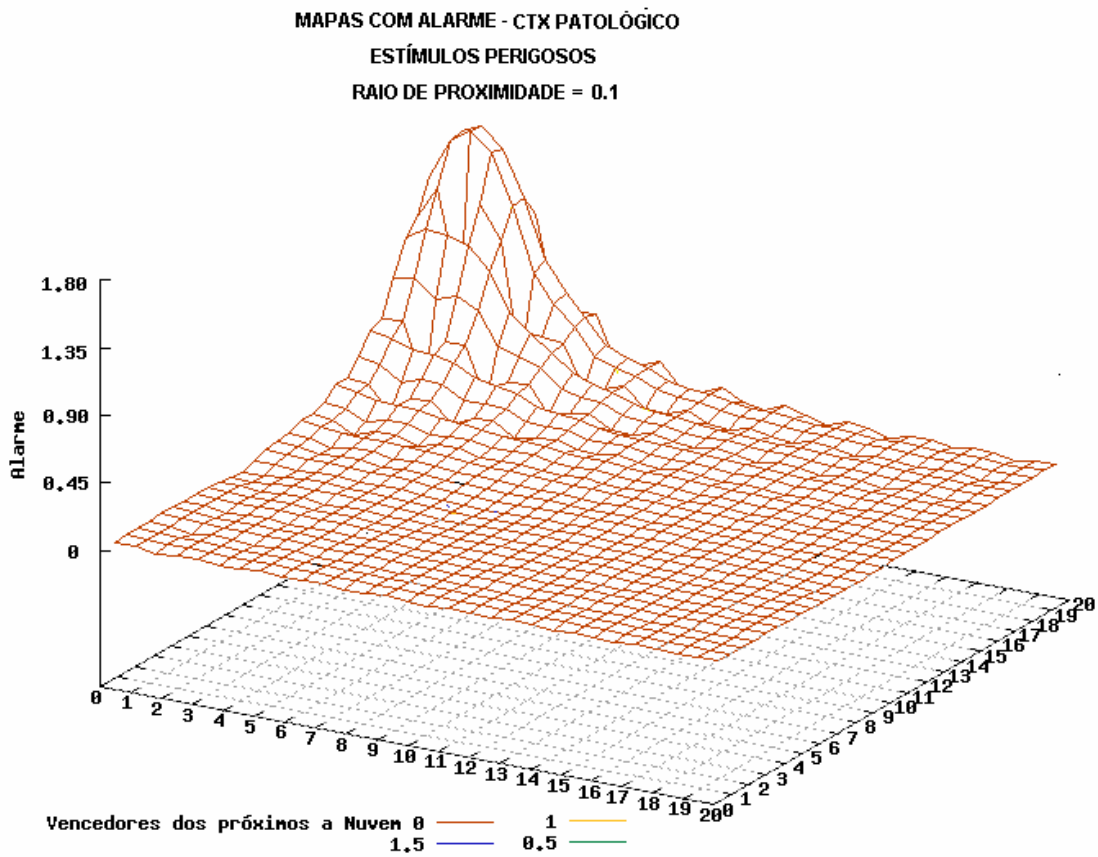


Figura 6.13 Mapas com Alarme - CTX Patológico - Estímulos Perigosos

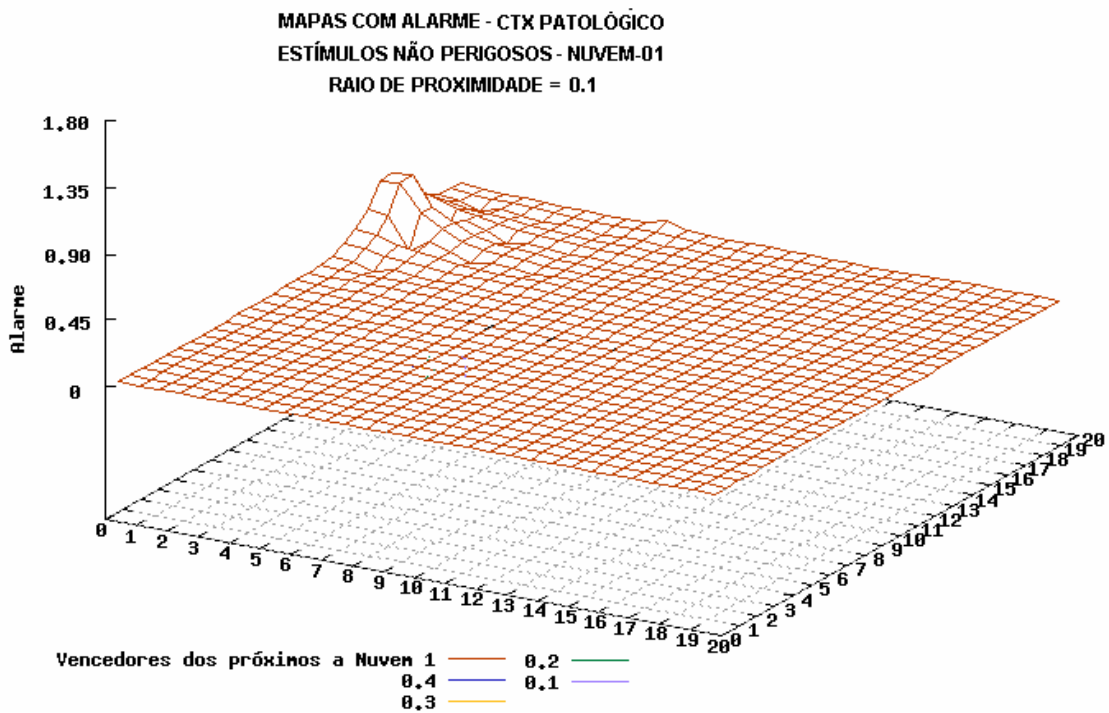


Figura 6.14 Mapas com Alarme - CTX Patológico - Estímulos Não Perigosos-Nuvem-01

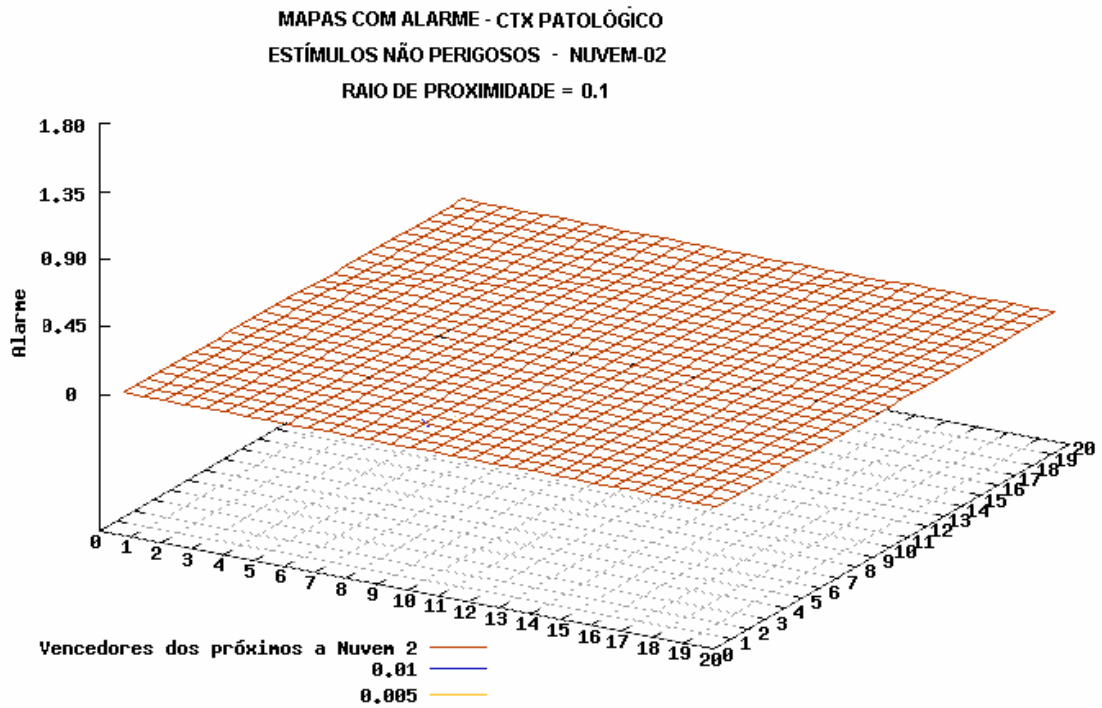


Figura 6.15 Mapas com -Alarme CTX Patológico - Estímulos Não Perigosos-Nuvem-02

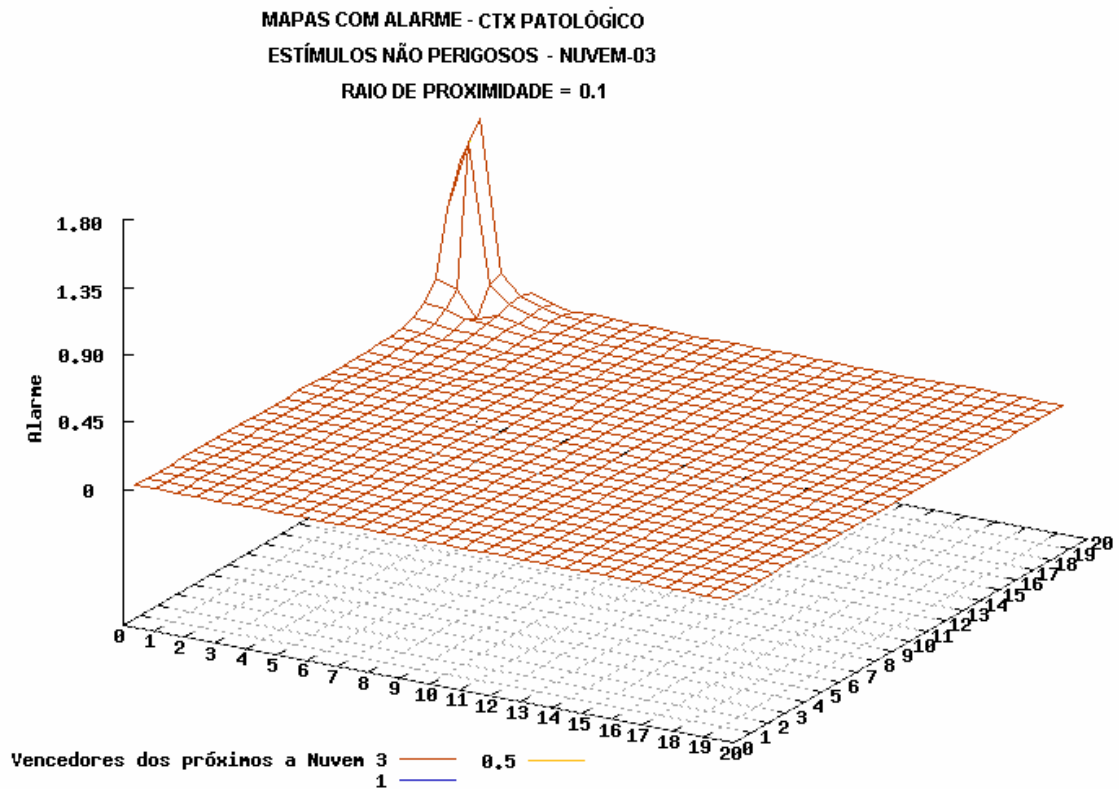


Figura 6.16 Mapas com Alarme - CTX Patológico - Estímulos Não Perigosos-Nuvem-03

## **Análise dos Mapas com Alarme do CTX Patológico**

Nesse caso para representar um CTX patológico foi escolhida a simulação para o pior caso. Nesse treinamento, o algoritmo convergiu em **2.000** iterações, enquanto em média, para treinar bem a rede do CTX são necessárias em torno de **800.000** iterações.

Observando-se os mapas gerados, percebe-se que para os estímulos considerados perigosos (**P**) (Figura 6.13) o valor do alarme alcançou **1,80** para estímulos próximos do centro da gaussiana de risco, que é um valor compatível com a “falta de treinamento” da rede. Nos mapas de estímulos não perigosos (**NP**), a Nuvem-01 (Figura 6.14) e a Nuvem-03 (Figura 6.16) apresentaram uma ativação significativa de neurônios em uma região da camada de imagem, localizada mais próxima do centro da nuvem de estímulos perigosos.

### **6.1.1.5 Considerações**

Os Mapas com Alarme são indicadores que complementam a análise da qualidade do treinamento das redes SOM da AMD e do CTX que foram realizadas no Capítulo 5, utilizando o mapeamento de Estímulos Próximos e os Mapas de Risco.

Na próxima seção, serão analisadas as simulações para o Circuito Desinibitório Cortical.

## **6.2 Simulações - Circuito Disinibitório Cortical**

Entre as diversas simulações realizadas, foram escolhidas duas que consideramos as mais interessantes para avaliar possíveis defeitos na conexão entre o CTX e a AMD. Na primeira, considera-se a situação de equilíbrio com AMD e CTX sadios, enquanto na segunda, temos uma AMD patológica e um CTX sadio. Assim, manipulando os parâmetros que regulam a dinâmica do circuito será possível verificar como - e se é possível - o CTX inibir a AMD com e sem a presença da patologia. Nessa fase, o treinamento já foi realizado e as sinapses de cada rede (AMD e CTX) foram armazenadas para a geração dos alarmes a partir da estrutura do CDC. A parametrização do algoritmo desenvolvido permite combinar várias situações através dos mapas de inibição. Como nas demais simulações, foram geradas 4 nuvens de estímulos próximos, sendo 1(uma) nuvem para estímulos perigosos (**P**) e 3 nuvens para estímulos não perigosos (**NP**). Cada nuvem foi criada com 4 raios de proximidade como descrito

anteriormente. As simulações são sempre avaliadas para estímulos perigosos (P) e não perigosos (NP).

### 6.2.1 AMD sadia e CTX sadio

Gráfico de Inibição - Estímulos NP - Raio 0,1

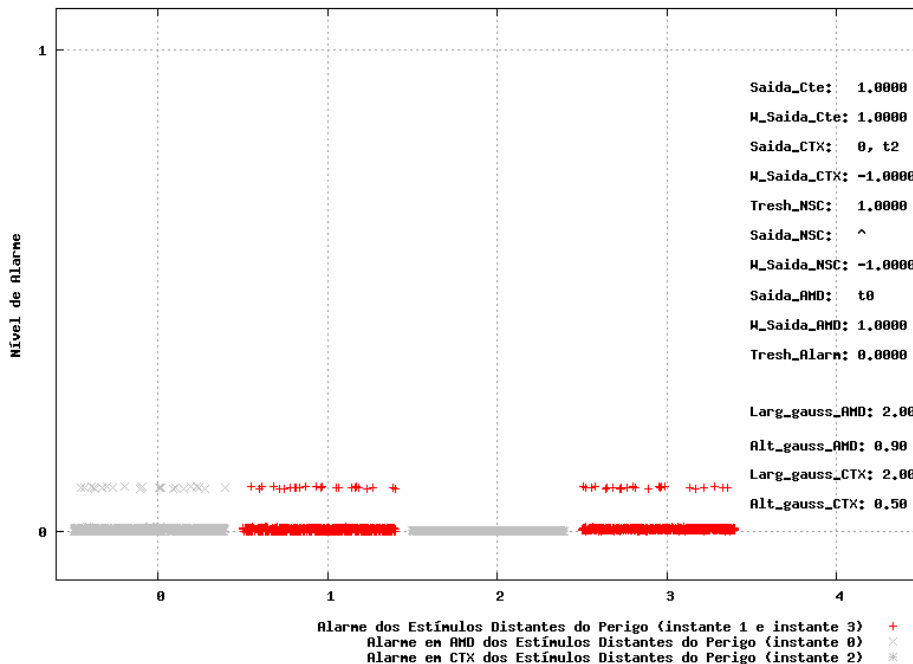


Figura 6.17 - Gráfico de Inibição - Estímulos NP - Raio 0,1

Como não existe patologia, a AMD e o CTX não geram nenhum sinal de alarme.

Esse gráfico exibe o valor do sinal de alarme nos seguintes instantes de tempo:

**t=0** ⇒ sinal de alarme da AMD

**t=1** ⇒ sinal de alarme total

**t=2** ⇒ sinal de alarme do CTX

**t=3** ⇒ sinal de alarme total

Como não existe patologia a AMD não dispara nenhum sinal de alarme em **t=0**. Da mesma maneira, como o estímulo é NP o CTX não se manifesta em **t=2**. Assim o sinal de alarme final em **t=3** é igual ao sinal inicial, ou seja, o sistema está em equilíbrio.

A seguir serão apresentados os mapas para estímulos perigosos (**P**), e analisados para os 4 raios de proximidade utilizados anteriormente (0,1 ; 0,2; 0,3 e 0,4).



### Gráfico de Inibição - Estímulos P - Raio 0,1

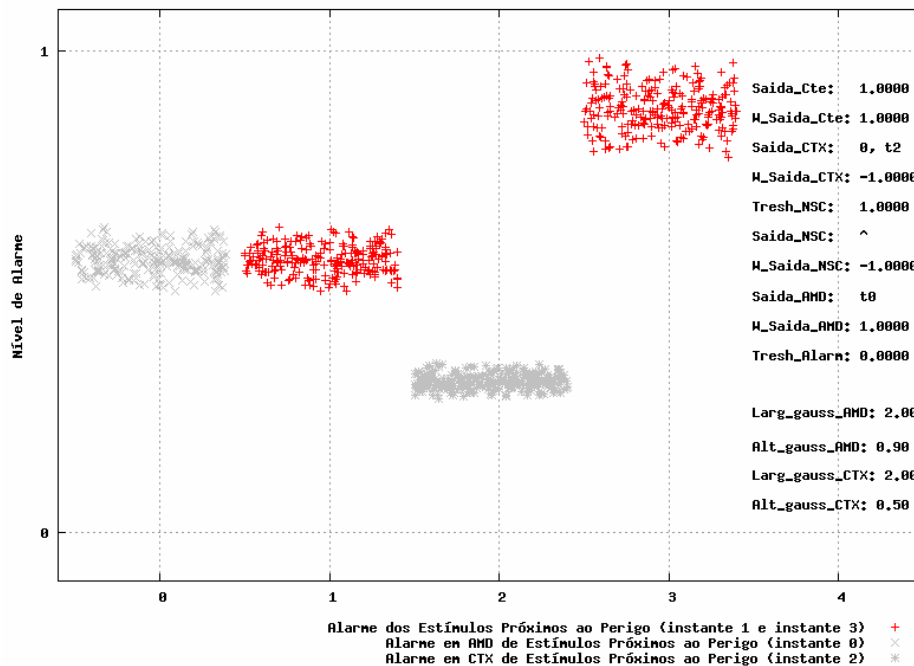


Figura 6.18 - Gráfico de Inibição - Estímulos P - Raio 0,1

Nesse caso, como são estímulos perigosos a AMD gera um sinal de alerta em  $t=0$ , que permanece ativo também em  $t=1$ . Isso ocorre por conta do retardo no processamento do sinal realizado pelo CTX, pelo fato de sua rede ter mais neurônios e, portanto ser mais lenta. Assim, o CTX só entra em ação em  $t=2$  confirmando que o estímulo é perigoso e reforçando o sinal de alarme ( $t=3$ ) gerado pela AMD.

A dinâmica do processo no tempo ocorre da seguinte maneira:

$t=0 \Rightarrow$  AMD detecta que o estímulo de entrada é perigoso (**P**) e gera o alarme.

$t=1 \Rightarrow$  o sinal de alarme permanece ativo, pois o CTX tem um retardo.

$t=2 \Rightarrow$  o CTX analisa o estímulo de entrada (**P**) utilizando um aparato mais discriminativo e confirma o sinal de alarme da AMD.

$t=3 \Rightarrow$  o sinal de alarme é reforçado pelo CTX.

O retardo na rede do CTX ocorre não apenas pelo fato de sua rede ter mais neurônios, mas também pela estrutura do cérebro, local onde a AMD ocupa uma posição anatomicamente estratégica.

A seguir são apresentados os resultados das simulações para os outros raios de proximidade.

Gráfico de Inibição - Estímulos P - Raio 0,2

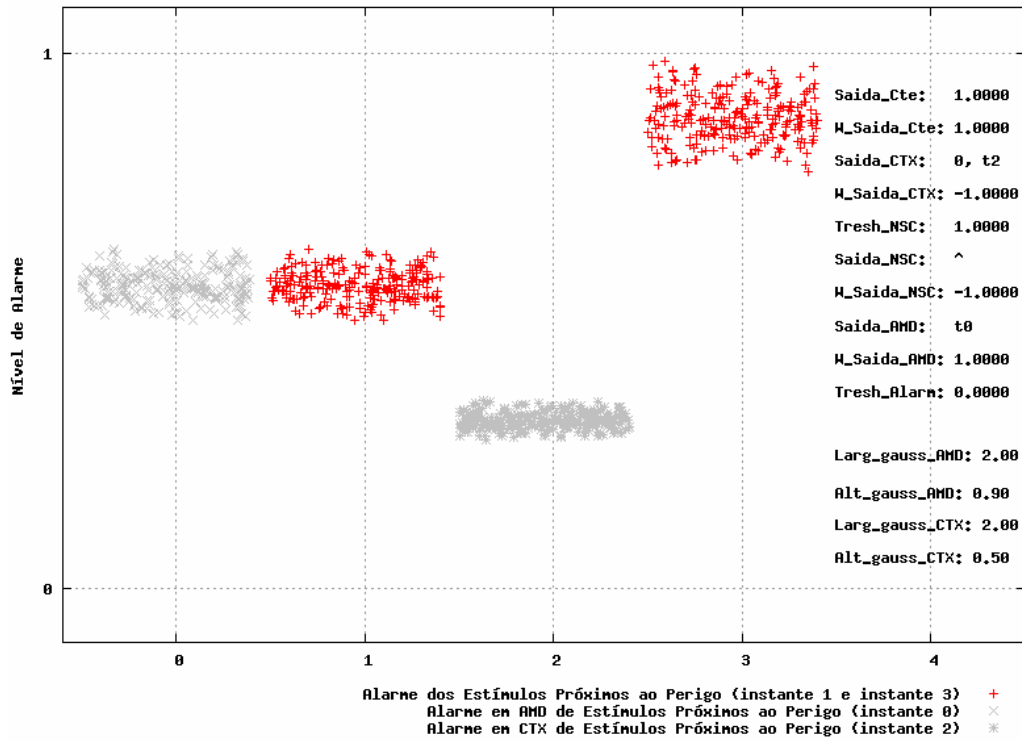


Figura 6.19 - Gráfico de Inibição - Estímulos P - Raio 0,2

Gráfico de Inibição - Estímulos P - Raio 0,3

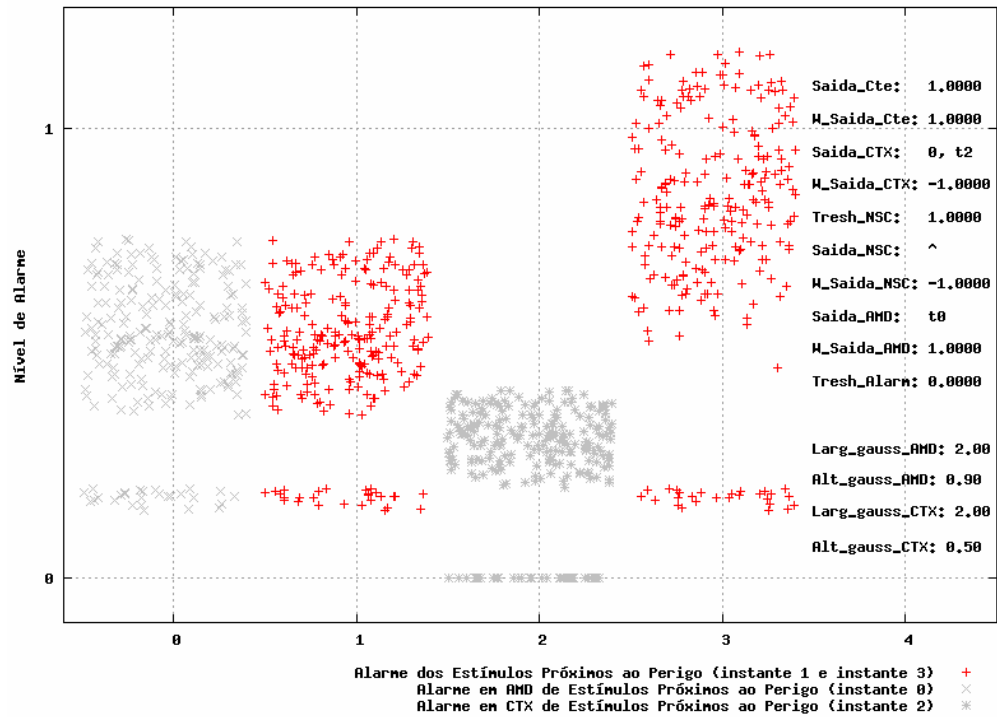


Figura 6.20 - Gráfico de Inibição - Estímulos P - Raio 0,3

## Gráfico de Inibição - Estímulos P - Raio 0,4

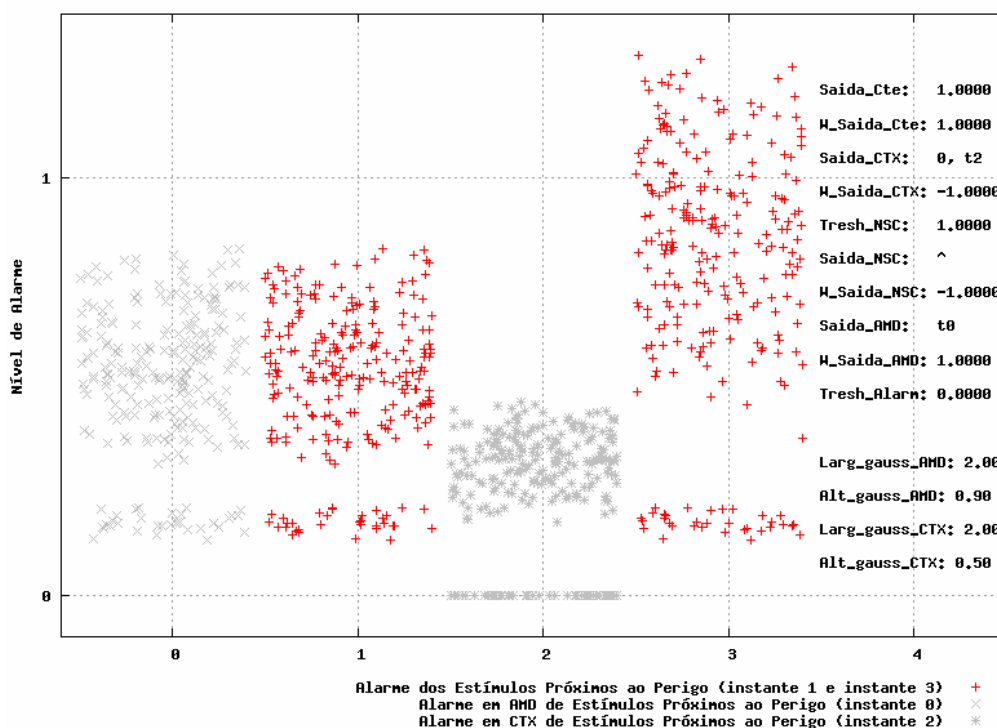


Figura 6.21 - Gráfico de Inibição - Estímulos P - Raio 0,4

Nos 3 gráficos apresentados para raios de 0,2 ; 0,3 e 0,4 a dinâmica no tempo é semelhante a de raio 0,1. A diferença está no nível de alarme que é crescente com o raio de proximidade, como era esperado para o modelo implementado. Assim, quanto mais dispersos os estímulos de entrada, maior será a sobreposição gerada pela AMD e consequentemente maior será o sinal de alarme. Como os estímulos são perigosos, o CTX confirma a classificação da AMD amplificando de maneira correta o nível de alarme no organismo. Na próxima seção será analisado um circuito com uma AMD patológica e um CTX sadio, para verificar se é possível o CTX inibir o sinal de alarme gerado pela AMD.

### 6.2.2 AMD patológica e CTX sadio

Nessas simulações, foram usadas uma AMD patológica e um CTX sadio para verificar a consistência do circuito. Para efeito de análise foi usado apenas o raio de proximidade **0,1**, já que para os demais o circuito se mostrou bastante consistente como foi observado nas simulações anteriores. Para a hipótese básica de uma AMD patológica e um CTX sadio foram consideradas 3 situações que passaremos a analisar. Os parâmetros foram ajustados de maneira a se obter cada situação particular.

### 6.2.2.1 CTX não inibe a AMD para estímulos NP

Gráfico de Inibição - Estímulos NP - Raio 0,1

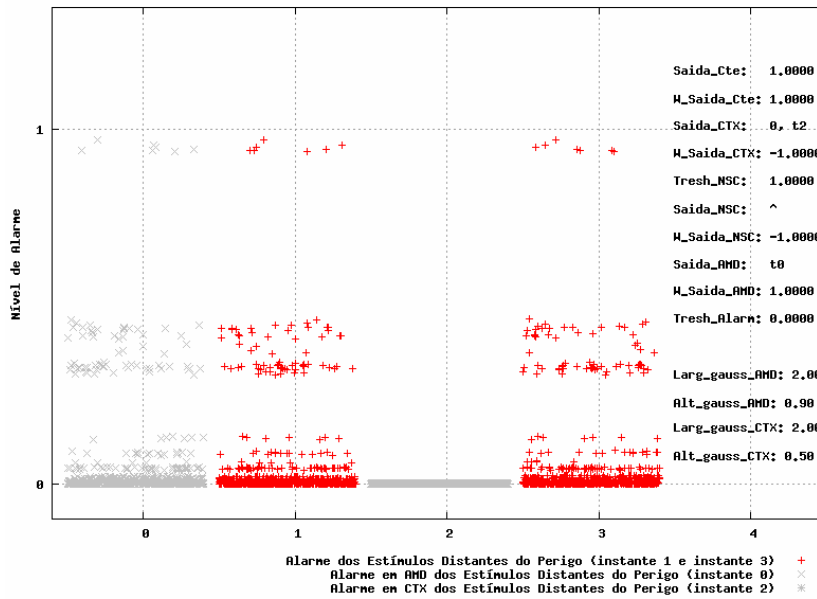


Figura 6.22 - Gráfico de Inibição - Estímulos NP - Raio 0,1

Gráfico de Inibição - Estímulos P - Raio 0,1

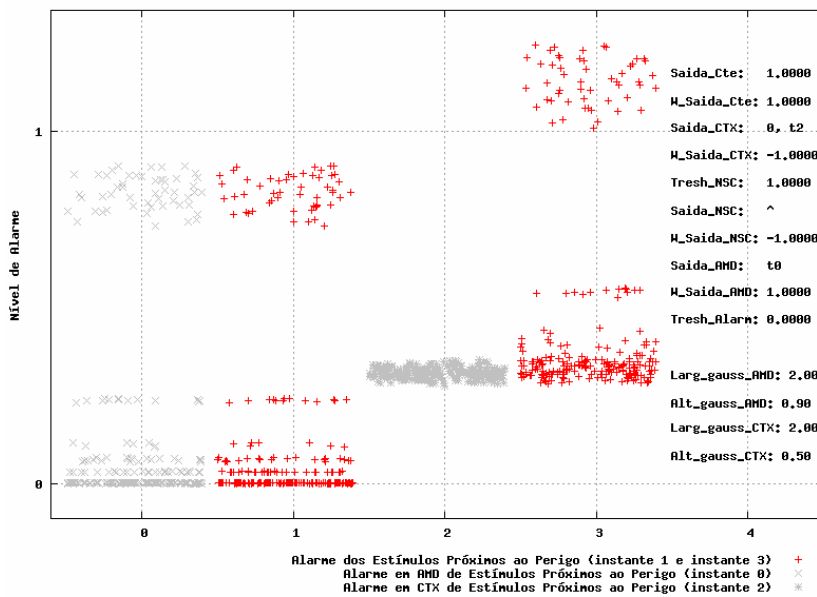


Figura 6.23 - Gráfico de Inibição - Estímulos P - Raio 0,1

Nessa simulação a patologia se manifesta, pois o alarme é gerado para estímulos perigosos (P) e não perigosos (NP). Isso significa que o ajuste dos parâmetros que regulam a ação do CTX, não foi suficiente para inibir os disparos da AMD para estímulos (NP).

### 6.2.2.2 CTX inibe completamente a AMD para estímulos NP

Gráfico de Inibição - Estímulos NP - Raio 0,1

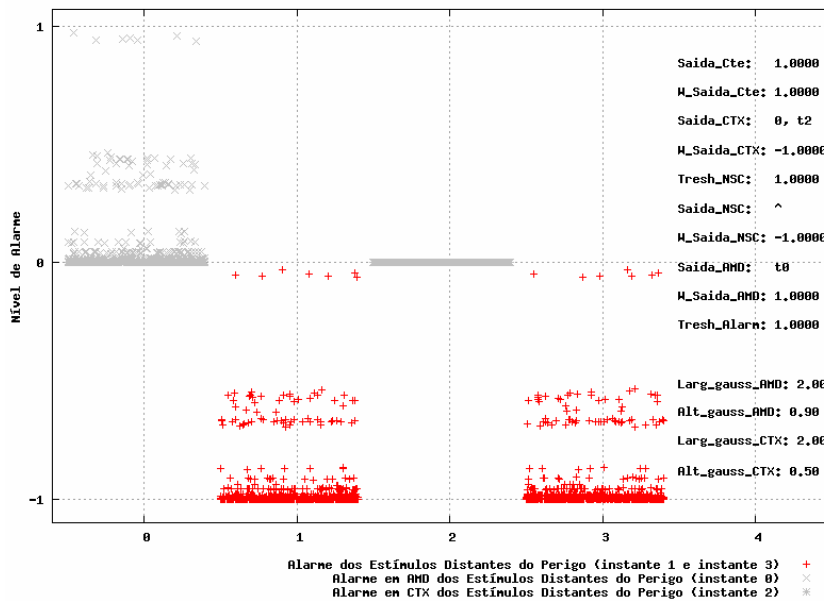


Figura 6.24 - Gráfico de Inibição - Estímulos P - Raio 0,1

Gráfico de Inibição - Estímulos P - Raio 0,1

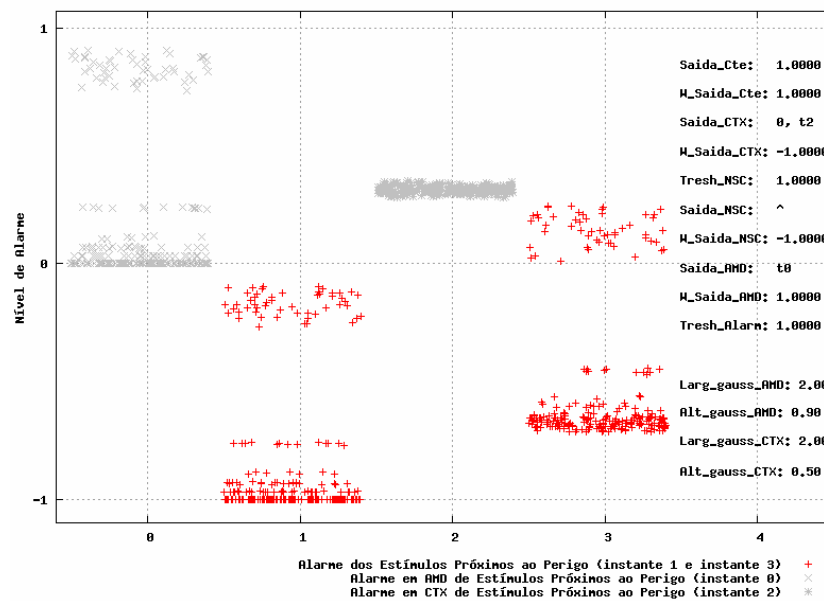


Figura 6.25 - Gráfico de Inibição - Estímulos P - Raio 0,1

Nesse caso o CTX está ajustado para trabalhar com um filtro de banda muito fina, se tornando assim muito restritivo mesmo para estímulos perigosos. A sinapse inibitória ( $w_2 < 0$ ) enviada pelo  $NS_C$  está com um valor muito negativo, inibindo a ação da AMD mais do que o necessário.

### 6.2.2.3 CTX inibe parcialmente a AMD para estímulos NP

Gráfico de Inibição- Estímulos NP - Raio 0,1

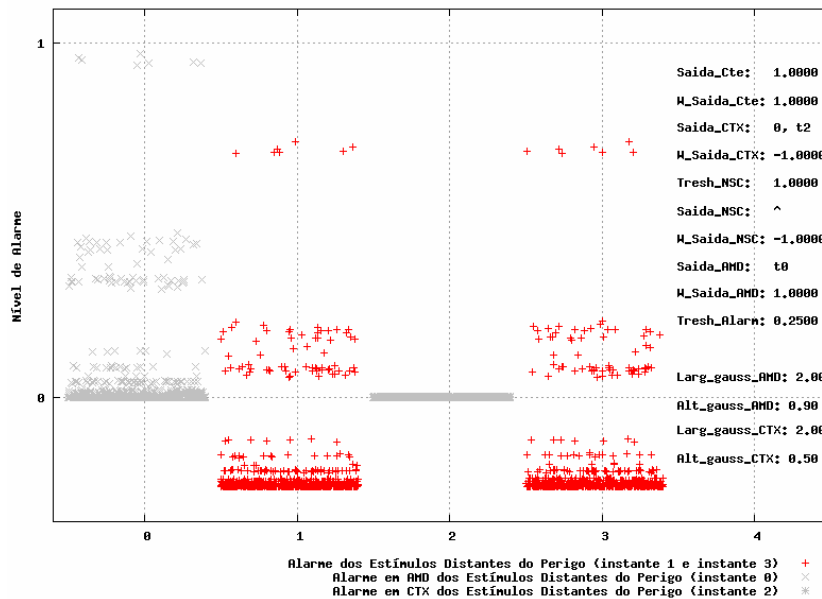


Figura 6.26 - Gráfico de Inibição - Estímulos NP - Raio 0,1

Gráfico de Inibição - Estímulos P - Raio 0,1

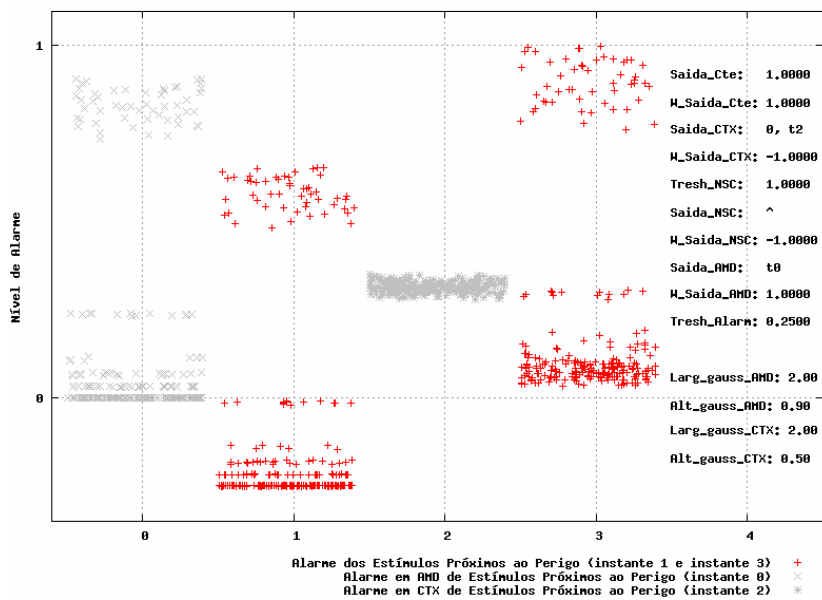


Figura 6.27 - Gráfico de Inibição - Estímulos NP - Raio 0,1

Nesse caso o CTX não consegue inibir completamente o sinal de alarme gerado pela AMD, mesmo que os estímulos sejam não perigosos. Como no primeiro caso analisado (Figura 6.22 e Figura 6.23), a patologia também se manifesta, porém de maneira menos intensa.

### 6.3 Considerações

O conjunto de simulações apresentadas permitiu avaliar a consistência do modelo tanto para a fase de treinamento como para a dinâmica do circuito desinibitório cortical (CDC). Treinamentos mal realizados produzem mapas mal formados e sobreposição de regiões. Como consequência, são gerados alarmes para estímulos considerados não perigosos - uma das principais manifestações da patologia. Esse problema se manifesta de maneira mais intensa na AMD, por suas características biológicas, já que sua rede tem poucos neurônios. Mesmo para o CTX, foi possível observar que, a ausência de treinamento na rede inibe a seletividade potencial de sua análise, gerando confusão entre o que de fato representa e o que não representa ameaça. Dessa maneira, descompassos gerados por uma má formação de mapas tanto na AMD como no CTX são capazes de provocar a ocorrência da sintomatologia do transtorno. As técnicas de avaliação utilizadas na fase de treinamento (mapas de estímulos próximos, mapas de risco e mapas com alarme) já fornecem informações suficientes para inferir que, mapas mal formados geram interpretações falsas dos estímulos de entrada. No entanto, como os mapas gerados pelas redes não geram sinais de alarme, foi necessário gerar esses sinais usando o artifício do neurônio linear, como descrito anteriormente no Modelo de 3 Camadas do Capítulo 5.

A estrutura implementada para o CDC permitiu ainda gerar simulações avaliando sua consistência a partir dos parâmetros da regulam a inibição da AMD pelo CTX. O elenco de parâmetros do CDC discutidos no Capítulo 5 inclui:

$w1 < 0 \Rightarrow$  sinapse inibitória que regula o sinal de alarme  $S_C$  emitido pelo CTX;

$w2 < 0 \Rightarrow$  sinapse inibitória que regula o sinal emitido pelo  $NS_C$  ( $SNS_C$ );

$w3 > 0 \Rightarrow$  sinapse excitatória que regula o sinal de alarme  $S_A$  emitido pela AMD;

$w4 > 0 \Rightarrow$  sinapse excitatória que regula o sinal de entrada constante ( $S$ ) para o  $NS_C$ ;

$S \Rightarrow$  sinal de entrada constante para o  $NS_C$ ;

$\theta_{NS_C} \Rightarrow$  limiar do  $NS_C$ ;

$\theta_{ALARME} \Rightarrow$  limiar do Alarme;

A manipulação de cada um desses parâmetros permite gerar simulações avaliando os efeitos decorrentes no Alarme. Assim, por exemplo, é possível simular uma hiperatividade do sistema amidalóide alterando o valor que regula suas sinapses com o Alarme ( $w3$ ). Desse modo, a manipulação desses parâmetros permite avaliar a

maioria dos defeitos nas conexões entre a AMD e o CTX. Mesmo para uma rede bem treinada, é possível através da regulagem desses parâmetros, simular as situações que envolvem a manifestação dos sintomas da patologia.

Os dois parâmetros da gaussiana de risco (largura e altura) permitem ainda captar respectivamente, o grau e o nível de excitação tanto da AMD como do CTX. Se a dispersão (largura) é maior, o mapa da rede estará mais sensível, o que irá provocar mais sobreposição entre regiões perigosas e não perigosas. Um valor mais alto para a altura da gaussiana revela uma maior intensidade no nível de excitação o que implica em níveis de alarme mais altos.

A partir da análise das simulações apresentadas se conclui que a hipótese central dos modelos descritivos, relacionando uma superexcitação do sistema amidalóide com a sintomatologia do transtorno pode ser corroborada.



## Capítulo 7 - Conclusão e Perspectivas Futuras

Este capítulo conclui a presente tese de doutorado, destaca os principais resultados obtidos e apresenta as contribuições mais relevantes relacionadas com o tema da pesquisa. São sugeridas ainda perspectivas futuras, já que a modelagem de fenômenos mentais envolve um nível de complexidade superior (não trivial).

### 7.1 Conclusão

O objetivo geral desse trabalho de pesquisa foi criar um modelo neurocomputacional para o Transtorno do Pânico, a partir das idéias propostas por Goddard e Charney (1997) e Windmann (1998) que se pautam na programação filogenética do sistema amigdalóide como memória instintiva. Essa abordagem tem como ponto principal o papel da amígdala na geração e coordenação de funções cerebrais envolvidas com medo e ansiedade. A hipótese básica dos autores sinaliza que, erros de avaliação do sistema amigdalóide, classificando estímulos não perigosos como perigosos, comprometem o estado de homeostase do organismo levando ao surgimento da sintomatologia presente na condição.

A atuação da AMD, como instrumento de defesa primitiva, e com respostas rápidas é desejável até o ponto em que não interfere no desempenho normal do organismo. Cabe ao CTX, realinhar as classificações equivocadas da AMD, reconduzindo os sistemas cognitivo e fisiológico ao equilíbrio.

A hipótese central do modelo proposto está centrada na ocorrência de um sistema amigdalóide superexcitado e na incapacidade do CTX de inibir os efeitos decorrentes. Pelo fato de ser um modelo reducionista ele se mostrou bastante implementável do ponto de vista computacional.

A solução do problema envolveu a modelagem das principais estruturas envolvidas com o medo e ansiedade, que para o modelo em questão são a AMD e o CTX. A partir de propostas descritivas para o transtorno, foram criados modelos computacionais matemáticos de cada uma das partes do circuito neuronal envolvido.

Na construção do modelo foram consideradas as seguintes hipóteses:

- Estímulos grosseiramente perigosos já estão filogeneticamente pré-programados na AMD. Ou seja, a AMD possui, desde o seu desenvolvimento primitivo gravado dentro dela, alguns estímulos que são considerados perigosos (**P**) e outros que são considerados não perigosos (**NP**).
- Na dúvida, a AMD sempre classifica um estímulo como perigoso (nocivo). Assim, biologicamente, pode-se considerar que a AMD julga pelas aparências.
- É função do CTX tentar reclassificar esses estímulos, ou seja, só é perigoso o que de fato representa ameaça. Assim, é o CTX que aprende ao longo da vida a detectar o que é de fato perigoso, além das aparências dos estímulos. O papel do CTX é diferenciar aparência da realidade.
- Existe no organismo todo um controle que sinaliza se um estímulo é ou não perigoso.

Por suas características auto-organizáveis e inspiração biológica, a modelagem utilizada foi baseada em redes SOM, pois nos pareceu a solução mais indicado para o propósito do modelo. Dessa maneira, foram criadas duas redes SOM, uma para a AMD e outra para o CTX. Na rede da AMD, foram usados poucos neurônios, de maneira a refletir suas características biológicas, ou seja, um órgão primitivo, pouco discriminativo e com um mecanismo de reposta rápido. A rede do CTX foi criada com muitos neurônios, de maneira a reproduzir computacionalmente suas características, ou seja, um órgão mais moderno dentro da cadeia filogenética, mais discriminativo; porém, mais lento.

Para implementar o modelo foi montada uma estrutura composta de 3 módulos: treinamento; geração de alarmes e circuito desinibitório cortical. Os detalhes de utilização do algoritmo que implementa a estrutura estão no Apêndice-A.

O módulo de treinamento é bastante parametrizado e permitiu treinar as redes SOM considerando várias alternativas. No nosso modelo, os dados de entrada foram considerados sem normalização. Essa característica, pouco usual em redes SOM, resultou em um esforço computacional não desprezível na fase de treinamento das duas redes. No entanto, ela se mostrou necessária no momento de gerar mapas corticais mal formados, que resultam na degradação do sistema e no surgimento dos sintomas do transtorno. No treinamento das redes foram escolhidos 4 padrões para representar os estímulos de entrada, sendo 1 (um) padrão para os estímulos considerados perigosos (**P**) e 3 (três) para os estímulos considerados não perigosos (**NP**). Assim, foram geradas 4

nuvens aleatórias cada uma com 250 observações. A rede da AMD foi treinada com 100 neurônios em uma grade bidimensional (10×10) e a do CTX com 400 neurônios em uma grade (20×20).

O processo de treinamento se revelou bastante sensível a um subconjunto de parâmetros, entre eles: valor inicial da dispersão da gaussiana de treinamento; taxa de decréscimo da gaussiana; taxa de aprendizado; decréscimo da taxa de aprendizado; intervalo de atualização dos parâmetros e o número de neurônios na rede.

A qualidade do treinamento das redes da AMD e do CTX foi avaliada utilizando-se duas métricas: os testes próximos e os mapas de risco. As redes responderam como esperado, ou seja, similaridades no domínio foram mapeadas em neurônios próximos na imagem.

Após a fase de treinamento a patologia foi simulada através de treinamentos mal realizados nas redes da AMD e do CTX. A parametrização do algoritmo permitiu uma escolha adequada de valores para os parâmetros que determinam a qualidade da formação dos mapas corticais. A idéia subjacente é a de que redes mal treinadas geram sobreposição de regiões, fazendo com que, estímulos não perigosos sejam classificados como perigosos e disparem sinais de alarme inadequados.

Neste ponto da pesquisa as redes da AMD e do CTX estavam treinadas e a patologia pôde ser observada através da deterioração dos mapas gerados. No entanto, uma rede SOM não é capaz de gerar sinais de alarme necessários para o modelo em questão. A solução adotada foi a criação de um neurônio de alarme para cada uma das redes utilizando um neurônio linear. A técnica de modelagem usada consistiu em passar uma gaussiana de risco em torno do neurônio vencedor dos estímulos perigosos ( $\mathbf{P}^*$ ). O valor do alarme gerado por um estímulo externo ( $\mathbf{S}$ ) foi calculado considerando dois parâmetros: o valor do risco associado ao estímulo e sua ativação. O risco é o valor da gaussiana de risco e depende da distância entre o neurônio mapeado por ( $\mathbf{S}$ ) e o centro dos estímulos perigosos ( $\mathbf{P}^*$ ).

Para avaliar se os alarmes gerados pelos neurônios de saída da AMD ( $NS_A$ ) e do CTX ( $NS_C$ ) estavam de acordo com o esperado, foram utilizados os Mapas com Alarme. Esses mapas avaliaram duas medidas:

- se estímulos perigosos geravam alarmes maiores que estímulos não perigosos;
- se semelhanças no domínio correspondem a semelhanças na imagem;

Os testes foram realizados para redes com mapas bem formados e também para as redes com a presença da patologia (mapas mal formados). O modelo respondeu de

maneira consistente a todos os testes realizados e se credenciou para a próxima fase que envolveu a investigação de falhas nas conexões entre a AMD e o CTX.

O modelo pressupõe que a patologia pode se manifestar por defeitos neurobiológicos na AMD, no CTX ou nos dois simultaneamente. O elenco de simulações realizadas até essa fase foi capaz de corroborar essas três hipóteses. Defeitos na AMD e no CTX estão associados pelo nosso modelo a mapas mal formados, na medida que geram sobreposição de regiões e erros de classificação.

O último módulo da estrutura proposta (Circuito Desinibitório Cortical) foi construído para avaliar as conexões entre o CTX e a AMD, já que possíveis defeitos nesse segmento do circuito podem gerar a patologia. A modelagem desse circuito envolveu:

- os valores dos alarmes da AMD ( $S_A$ ) e do CTX ( $S_C$ ) gerados pelos seus respectivos neurônios de saída ( $NS_A$  e  $NS_C$ );
- um neurônio Marca Passo responsável pela inibição ou desinibição da AMD;
- um conjunto de parâmetros que regulam as conexões;
- os valores da gaussiana de risco (largura e altura);

Foram realizadas várias simulações para verificar se a circuitaria proposta consegue reproduzir os defeitos nas conexões entre a AMD e o CTX, e gerar os sintomas presentes no transtorno. Os resultados das simulações corroboram as hipóteses dos vários modelos descritivos propostos para o transtorno – em especial, o de Goddard e Charney, que coloca a AMD no centro de uma rede geradora de medo e ansiedade.

Assim, esse trabalho de pesquisa buscou um modelo que explica de forma integrada o Transtorno do Pânico, a partir de uma hipótese reducionista dentro do contexto de complexidade que envolve a origem da patologia. Essa complexidade foi determinante para a elaboração de uma proposta mais reducionista, de maneira que, uma primeira aproximação na tentativa de explicar o transtorno pudesse ser formalizada e implementada através de um modelo neurocomputacional para os principais mecanismos cerebrais envolvidos com o transtorno. Apesar de reducionista a hipótese é bastante racional e biologicamente plausível, permitindo explicar o transtorno tanto do ponto de vista biológico como cognitivo. O modelo de três camadas permite avaliar várias hipóteses para o desenvolvimento da condição como: a má formação dos mapas corticais obtidos a partir de redes SOM mal treinadas; a reação dos mecanismos de

defesa e resposta do organismo diante de condições de *stress* e também déficits biológicos na AMD, no CTX e nas suas respectivas conexões.

As simulações foram realizadas contemplando determinadas situações típicas do circuito, normalmente situações extremas de excitação ou de inibição. Nessas situações típicas foi possível observar que as reações realmente espelham neurobiológica e cognitivamente o que se lê do TP. Dessa maneira o modelo desenvolvido se coloca como uma ferramenta atraente para auxiliar no entendimento da doença.

Adicionalmente esse modelo pode ser utilizado para investigar o desenvolvimento de outros transtornos mentais relacionados à ansiedade, já que considerou uma estrutura que contempla os principais componentes do Sistema Límbico envolvidos biológica e cognitivamente com medo e ansiedade.

Dado o exposto, pode-se destacar que as principais contribuições deste trabalho incluem:

- a criação (elaboração) de um modelo neurocomputacional reducionista para o Transtorno do Pânico, envolvendo as estruturas neurobiológicas relacionadas com medo e ansiedade;
- o desenvolvimento de uma estrutura neurocomputacional amplamente parametrizada com os seguintes módulos e funcionalidades:
  - um algoritmo de rede SOM amplamente parametrizado e que permite a utilização de vários tipos de dados de entrada e um módulo de avaliação dos treinamentos realizados incluindo duas métricas distintas;
  - um módulo gerador de sinais de alerta para as redes SOM treinadas utilizando um neurônio linear a partir das gaussianas de risco;
  - um módulo capaz de avaliar possíveis defeitos nas conexões entre AMD e CTX (Circuito Desinibitório Cortical);
- a comprovação de que as hipóteses dos autores sobre a importância do sistema amigdaloide no Transtorno do Pânico está correta;
- a ampliação da proposta dos autores em relação às possíveis causas do transtorno com a possibilidade de avaliar também defeitos no CTX e nas conexões;
- a possibilidade de avaliar outras causas para o transtorno através da manipulação dos parâmetros das gaussianas de risco. Essas causas envolvem os efeitos do nível de ansiedade (*stress*) no grau de excitação da rede e na intensidade do sinal de alarme tanto na AMD como no CTX;

## 7.2 Perspectivas Futuras

O modelo implementado permitiu corroborar as hipóteses de Goddard e Charney que colocam a amígdala como um ponto central em relação à geração de medo e ansiedade. Dessa maneira, foi possível entender como a sintomatologia do transtorno se manifesta através dos descompassos entre um sistema primitivo e pouco racional (AMD) e um sistema de evolução filogenética mais recente (CTX). O modelo neurocomputacional desenvolvido permitiu avaliar um conjunto de hipóteses para o Transtorno do Pânico que vão além da proposta original dos autores. A complexidade que envolve qualquer problema relacionado a mecanismos cerebrais sugere algumas alternativas de pesquisa:

- investigar de que maneira é possível alterar os estímulos que já estão filogeneticamente pré-programados na AMD;
- estudo de como gerar e avaliar os efeitos de falsos negativos na AMD e falsos negativos no CTX;
- investigar quem sinaliza a priori que um estímulo é ou não perigoso ao organismo;
- investigar a possibilidade do defeito estar no CTX ou nas suas conexões com a AMD;
- avaliar os defeitos neurobiológicos do CTX e sugerir um tratamento farmacológico mais eficiente;
- a avaliação do descompasso temporal entre o disparo da AMD e o disparo do CTX pode ser melhor analisado;
- ampliar e melhorar a interface entre os módulos de treinamento, geração de alarmes e circuito desinibitório cortical;
- investigar os efeitos do *stress* no nível de excitação e de alarme gerados pelas duas redes;
- investigar como a plasticidade do cérebro (em especial a do CTX) pode influenciar do desenvolvimento do transtorno;
- observar a evolução do sistema AMD/CTX ao longo do tempo com e sem normalidade;

## Referências Bibliográficas

- ANDREATINI, R.; BOERNGEN-LACERDA, R.; ZORZETTO FILHO, D. ,2001, “Tratamento farmacológico do transtorno de ansiedade generalizada: perspectivas futuras”, Rev. Bras. Psiquiatr., São Paulo, v. 23, n. 4.
- ARBIB, M. A., 2002, *The handbook of brain theory and neural networks*, Cambridge, MIT Press, 2nd. edition, ISBN: 0262011972.
- BALLENGER J.C., 1987, “Unrecognized prevalence of panic disorder in primary care, internal medicine and cardiology”, Am J Cardiol, Dec, Vol 60:pp.39J-47J.
- BALLENGER J.C., 1989, “Toward an integrated model of panic disorder“, Am J Orthopsychiatry; 59(2):pp.284-93, Apr.
- BALLONE, G.J., 2002A, “Curso de Psicopatologia - Psiquiatria Geral”, 2002, disponível em <http://www.psiqweb.med.br/cursos/stress1.html>, (consultada em maio/2006).
- BALLONE, G.J., 2002B, “Ansiedade em PSiqWeb”, disponível em <http://www.psiqweb.med.br/ansitext.html>, (consultada em julho/2006).
- BALLONE, G.J., 2002C, “Neurofisiologia das Emoções - in. PsiqWeb”, disponível em <http://www.psiqweb.med.br/cursos/neurofisio.html> (consultada em julho/2006).
- BALLONE, G.J., MOURA, E.C., 2003, “O Cérebro e Violência, in. PsiqWeb”, disponível em <http://virtualpsy.locaweb.com.br> (consultada em julho/2006).
- BALLONE, G.J., 2005, “Síndrome do Pânico in. PsiqWeb”, disponível em <http://www.psiqweb.med.br/>, (consultada em maio/2006).
- BARLOW, D.H., CERNY, J.A.,1999, *Tratamento psicológico do pânico*, PortoAlegre, Artmed.
- BECK, A.T., CLARK, D.A.,1997, “An information processing model of anxiety: Automatic and strategic processes”, Behav Res and Ther, Jan,35(1), pp.49-58.
- BECK, A.T.; STEER, R.A.; SANDERSON, W.C.; SKEIE, T.M., 1991, “Panic Disorder and Suicidal Ideation and Behavior: Discrepant Findings in Psychiatric Outpatients”. American Journal of Psychiatry 148 (9): pp.1195-1199.

- BERNIK, M.A., MELLO, L.V.F., 2004, “Transtorno de Pânico” em: Kapczinski F., Quevedo, J.L., Izquierdo, I., (Org.), *Bases biológicas dos transtornos psiquiátricos*, 2ª edição, Cap 15, pág 205-220, Porto Alegre, Artmed.
- BRANDÃO, M. L., VIANNA, D. M., MASSON, S., SANTOS, J., 2003, “Organização neural de diferentes tipos de medo e suas implicações na ansiedade”. *Rev. Bras. Psiquiatria*, vol.25 supl.2, p.36-41, dez, ISSN 1516-4446.
- CALDI C., FRANCIS, D., SHARMA, S., PLOTSKY, P.M., MEANEY, M.J., 2000, “The effects of early rearing environment on the development of GABAA and central benzodiazepine receptor levels and novelty-induced fearfulness in the rat”, *Neuropsychopharmacology*, Mar Vol 22(3),pp.219-229.
- CAMPOS , L. M. A.,2006, *Modelagem do Processo Cognitivo-Emocional de um Organismo Artificial Numa Perspectiva Dinâmico-Interacionista*, Tese Mestrado, Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais.
- CANNISTRARO, Paul A., RAUCH, Scott L., 2003, “Neural Circuitry of Anxiety: Evidence from Structural and Functional Neuroimaging Studies”, *Psychopharmacology Bulletin*, Vol. 37, nº 4, pp.8-25.
- CARVALHO, L.A.V., CARVALHO, N.F., FISZMAN, A., “Autismo e Mapas Corticais”, 2000, *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, v. 49, p. 355-366.
- CARVALHO, L.A.V., 2001, *Datamining: A mineração de dados no Marketing, Medicina, Economia, Engenharia e Administração*, 2ª Edição, São Paulo, Ed. Érica.
- CASEY, L. M., OEI, T. P. O., NEWCOMBE, P. A., 2004, “An integrated cognitive model of panic disorder: The role of positive and negative cognitions”. *Clinical Psychology Review* 24, 529-555.
- CHARNEY D.S., WOODS, S.W., KRYSTAL, J.H., NAGY, L.M., HENINGER, G.R.,1992, "Noradrenergic neuronal dysregulation in panic disorder: the effects of intravenous yohimbine and clonidine in panic disorder patients," *Acta Psychiatr Scand* Oct;86(4):pp.273-282.
- CHARNEY, D.S., BREMNER, J.D., REDMOND, D.E., 1995, Noradrenergic neural substrates for anxiety and fear, In: Bloom FE, Kupfer DJ (eds). *Psychopharmacology: the Fourth Generation of Progress*. Raven Press: New York, pp. 387-395.



- CHARNEY, D.S., 2000, "The Science of Emotion: How Our Emotions Affect Us", disponível em: <http://www.loc.gov/loc/brain/emotion/Charney.html>, acessado em julho/2006.
- CHARNEY, D. S., 2004, "Psychobiological Mechanisms of Resilience and Vulnerability: Implications for Successful Adaptation to Extreme Stress", *Am J Psychiatry*; 161:pp.195-216.
- CHENIAUX, E., CARVALHO, L.A., 2002, "Psicanálise e neurociência: um diálogo possível ?". *Arquivos Brasileiros de Psiquiatria, Neurologia e Medicina Legal. Revista: Out-Nov-Dez, nº 82-83, pp.13-20, ISSN 1518-3327.*
- CHIGNON J.M., LÉPINE, J.P., 1993, "Trouble panique et alcoolisme: influence de la comorbidité". *Rev Can Psychiatr ; 38(7): 485-93.*
- CLARK, D. M., 1986, "A cognitive model of panic". *Behaviour Research and Therapy*, 24, 461-470.
- COWLEY, D. S., 1992. "Alcohol abuses, substance abuses, and panic disorder". *American Journal of Medicine, Jan 24;92 (suppl.1A), pp. 41-48.*
- CORYELL, W., 1988, "Panic disorder and mortality", *Psychiatric Clinics of North America* 11(2): pp. 433-440.
- COSTA, D. I., *et al.*, 2004, "Neuropsychological assessment in children", *J. Pediatr.*, Apr., vol.80, no.2, suppl, p.111-116. ISSN 0021-7557.
- CRASKE, M.G.; BROWN, T.A.; BARLOW, D.H.,1991, "Behavioural Treatment of Panic Disorder: a two-year follow-up". *Behavior Therapy* 22: pp.289-304.
- CRUZ, A.P.M. , LANDEIRA-FERNANDEZ, J., 2001, "A Ciência do Medo e da Dor", *Ciência Hoje*, vol. 29, nº 174, pp.16-23.
- DANTENDORFER, K., PRAYER, D., KRAMER, J., AMERING, M., BAISCHER, W., BERGER, P., SCHODER, M., STEINBERGER, K., WINDHABER, J., IMHOF, H., KATSCHNIG, H., 1996, "High frequency of EEG and MRI brain abnormalities in panic disorder". *Psychiatry Research*, 68, pp. 41-53.

- DAMÁSIO, A., 1996, *O Erro de Descartes - Emoção, Razão e Cérebro Humano*, São Paulo, Companhia das Letras.
- DAMÁSIO, A., 2000, *O Mistério da Consciência*, São Paulo, Companhia das Letras.
- DAVIES, S.J., GHAHRAMANI, P., JACKSON, P.R., *et al.*, 1999, "Association of panic disorder and panic attacks with hypertension", *Am J Med.*, vol.107, n<sup>o</sup>4, pp.310-316.
- DICK C.L., BLAND R.C., NEWMAN, S.C., 1994, "Epidemiology of psychiatric disorders in Edmonton. Panic disorder". *Acta Psychiatrica Scandinavica Suppl.* 376: p. 45-53.
- DSM-IV-TR, 2000, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, American Psychiatric Association (APA), Fourth Edition, Washington (DC).
- EHLERS, A., 1989, "Interaction of psychological and physiological factors in panic attacks", In P. F. Lovibond & P. Wilson (Eds.), *Proceedings of the 24th Congress of Psychology: Clinical and Abnormal Psychology*, pp.1-14. Amsterdam: Elsevier.
- EPIDEMIOLOGIC CATCHMENT AREA (ECA)-Survey of Mental Disorders, Wave 1, (Household), 1980-1985.
- ETKIN, A., PHIL, M., PITTENGER, C., POLAN, H.J.; KANDEL, E.R., 2005, "Toward a Neurobiology of Psychotherapy: Basic Science and Clinical Applications". *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*; 17: pp. 145-158.
- FIERMAN, E.J., HUNT, M.F., PRATT, L.A., WARSHAW, M.G., YONKERS, K.A., PETERSON, L.G., EPSTEIN-KAYE, T.M.; NORTON, H.S., 1993, "Trauma and post-traumatic stress disorder in subjects with anxiety disorders", *American Journal of Psychiatry*, 150, pp. 1872-1874.
- FLEET, R.P., DUPUIS, G., MARCHAND, A., BURELLE, D., ARSENAULT, A., BEITMAN, B.D., 1996, "Panic disorder in emergency chest pain patients. Prevalence, comorbidity, suicidal ideation and physician recognition", *Am J Med*, Vol 101:pp.371-380.
- FONTAINE, R., BEAUDRY, P., 1984, "Panic Attacks and Panic Disorders", *Canadian Family Physician*. June; 30: pp.1383-1388.

- FRIEDMAN, S., JONES, J. C., CHERNEN, L., BARLOW, D. H., 1992, "Suicidal ideation and suicide attempts among patients with panic disorder: A survey of two outpatient clinics". *Am J Psychiatry*, 149:5, pp. 680-685.
- GALLAGHER, M., CHIBA, A., 1996, "The amygdala and emotion", *Current Opinion in Neurobiology*, 6, pp. 221-227.
- GLOOR, P., 1992, "Role of the amygdala in temporal lobe epilepsy", In J. P. Aggleton (Ed.), *The Amygdale*, pp. 505-538, New York: Wiley-Liss.
- GODDARD, A.W.; CHARNEY, D.S., 1997, "Toward an integrated neurobiology of panic disorder", *Journal of Clinic Psychiatry*, 58 Suppl 2: pp. 4-11.
- GODDARD, A.W., WOODS, S.W., SHOLOMSKAS, D.E., GOODMAN, W.K., CHARNEY, D.S., HENINGER, G.R., 1993, "Effects of the serotonin reuptake inhibitor fluvoxamine on yohimbine-induced anxiety in panic disorder", *Psychiatry Res.* Aug;48(2): pp.119-33.
- GORMAN, Jack M., KENT, Justine M., SULLIVAN, Gregory M., COPLAN, Jeremy D., 2000, "Neuroanatomical Hypothesis of Panic Disorder, Revised". *Am J Psychiatry* 157: pp. 493-505.
- GRAEFF, Frederico G., 1994, "Neuroanatomy and neurotransmitter regulation of defensive behaviors and related emotions in mammals", *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 27, n. 4, pp. 811-829.
- GRAEFF, Frederico G., 2003A, "Biological basis of posttraumatic stress disorder". *Rev. Bras. Psiquiatr.*, vol.25 suppl.1, pp.21-24. ISSN 1516-4446.
- GRAEFF, Frederico G., 2003B, "Serotonina, matéria cinzenta periaquedutal e transtorno do pânico". *Rev. Bras. Psiquiatr.* vol.25 supl.2, pp.42-45. ISSN 1516-4446.
- GRAEFF, Frederico G., 2004, "Bases Biológicas da Ansiedade" em: Kapczinski F., Quevedo, J.L., Izquierdo, I., (Org.), *Bases biológicas dos transtornos psiquiátricos*, 2ª edição, Cap.14, pp.194-203, Porto Alegre, Artmed, ISBN 85-363-0283-6.
- GRAEFF, Frederico G.; GARCIA-LEAL, C.; DEL-BEN, C. M.; F. S. GUIMARÃES, 2005. "Does the panic attack activate the hypothalamic-pituitary-adrenal axis?". *Anais da Academia Brasileira de Ciências* 77(3): 477-491.

- GRAEFF, Frederico G., 2007, “Anxiety, panic and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis”, *Rev Bras Psiquiatr*, 29:(Supl I):pp.3-6.
- GRAY, J. A., 1995, “The contents of consciousness: A neuropsychological conjecture”. *Behavioral and Brain Sciences*, 18, pp. 659-722.
- HANDLEY, S.L., 1995, “5-Hydroxytryptamine pathways in anxiety and its treatment”, *Pharmacol Ther. Apr* ;66 (1):pp.103-148.
- HAYKIN, S., 2001, *Redes Neurais: Princípios e Práticas*, 2ª Edição, Porto Alegre, Bookman, ISBN-8573077182.
- HEIM, C., NEMEROFF, C.B., 2001, “The Role of Childhood Trauma in the Neurobiology of Mood and Anxiety Disorders: Preclinical and Clinical Studies”. *Biol Psychiatry Jun 15*; 49(12):pp.1023-39.
- HELDT, E.P.A., 2002, *Avaliação de resposta à terapia cognitivo-comportamental em grupo para transtorno de pânico em curto e longo prazo*, Tese de Mestrado, Porto Alegre, UFRGS.
- ISOLAN, L.R.; NOGUEIRA, L.; KIPPER, L.; MANFRO, G.G.; BARRETO, S.M., 2001. “Associação entre transtorno do pânico, asma e outras doenças obstrutivas pulmonares”, *Revista de Psiquiatria Clínica, Rio Grande do Sul*, v. 28, n. 2, pp. 60-67.
- KANDEL, E.R., 1983, “From metapsychology to molecular biology: explorations into the nature of anxiety”, *Am J Psychiatry*, Vol 140:pp.1277-1293.
- KANDEL, E. R.; SCHWARTZ, J. H.; JESSEL, T. M., 2000, *Principles of Neural Science*, McGraw Hill, 4th Edition, USA.
- KAPCZINSKI, Flávio, QUEVEDO, João, IZQUIERDO, Iván, *et al.*, 2004, *Bases Biológicas dos Transtornos Psiquiátricos*, 2ª Ed., Porto Alegre, Artmed.
- KAPLAN, H.I., SADOCK, B.J., GREBB, J.A., 1997, *Compêndio de Psiquiatria*, 7ª Edição, Porto Alegre, Artmed.
- KATON, W., VITALIANO, P.P., RUSSO, J., CORMIER, L., ANDERSON, K., JONES, M., 1986, “Panic disorder: epidemiology in primary care”. *Journal of Family Practice* 23: pp.233-239.

- KATON, W., ROY-BYRNE, P.P.,1989, "Panic disorder in the medically ill", J Clin Psychiatry, Vol 50:pp.299-302.
- KINRYS, Gustavo; WYGANT, Lisa E., 2005, "Anxiety disorders in women: does gender matter to treatment?". Rev. Bras. Psiquiatr., São Paulo, v. 27.
- KOHONEN, T., 2001, *Self-Organizing Maps*, 3<sup>rd</sup> ed., Springer-Verlag.
- KRYSTAL, John H., D'SOUZA, D. C., SANACORA, G.; GODDARD, A.W., CHARNEY, D.S., 2001, "Current Perspectives on the Pathophysiology of Schizophrenia, Depression, and Anxiety Disorders", Med Clin North Am.,Vol 85 , (May), n° 3 , pp. 559-577.
- LANG, P., 1988, Fear, anxiety, and panic: Context, cognition, and visceral arousal, In S. Rachman & J. D. Maser (Eds.), *Panic: Psychological perspectives* (pp. 219–236). Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- LEDOUX, J. E.,1986, "Sensory systems and emotion: A model of affective processing", Integrative Psychiatry, 4, pp.237-248.
- LEDOUX, J. E., 1992, "Brain mechanisms of emotion and emotional learning". Current Opinion in Neurobiology, 2, pp.191-197.
- LEDOUX, J. E., 1995, "Emotion: Clues from the brain". Annual Review of Psychology, 46, pp. 209-235.
- LEDOUX, J. E., ROMANSKI, L., XAGORARIS, A. ,1989, "Indelibility of subcortical emotional memories", Journal of Cognitive Neuroscience, 1, pp. 238-243.
- LEDOUX, J.E., 2000, "Emotion Circuits in the Brain." Annual Review of Neuroscience. March, Vol. 23, pp.155-184
- LEDOUX, J.E., 2007, "The amygdale", Current Biology Vol 17 n° 20, pp.868-874.
- LENT, Roberto, 2001, *Cem Bilhões de Neurônios: Conceitos Fundamentais de Neurociência*, SP, Editora Atheneu.
- LÉPINE J.P., CHIGNON J.M., TEHERANI, M., 1993, "Suicide attempts in patients with panic disorder". Archives of General Psychiatry - vol. 50, n° 2: pp.144-149.
- LI, D., CHOKKA, P, TIBBO, P.,2001, "Toward an integrative understanding of social phobia", Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences, May, 26(3):pp.190-202.

- LYDIARD, R. B., GREENWALD, S., WEISSMAN, M. M., JOHNSON, J., DROSSMAN, D. A., BALLENGER, J. C., 1994, "Panic disorder and gastrointestinal symptoms: findings from the NIMH Epidemiological Catchment Area project", *American Journal of Psychiatry*, 151, pp. 64-70.
- MACIEL, L.M.A., 1993, *Transtorno do Pânico e Neurose de Angústia*, Tese de Mestrado, FMUSP, São Paulo.
- MANFRO, G.G., 2000, "Transtorno do pânico", Em: CORDIOLI, A.V. *et al.*, *Psicofármacos: Consulta Rápida*, 2ª Edição, Porto Alegre, Artmed, Seção-2: *Tratamentos Farmacológicos: Algoritmos*, pp. 279-283.
- MANFRO, G. G., ISOLAN, L. *et al.*, 2002, "Retrospective study of the association between adulthood panic disorder and childhood anxiety disorders". *Rev. Bras. Psiquiatr.*, vol.24, no.1, (Mar) p.26-29. ISSN 1516-4446.
- MARON, E., SHLIK, J., 2006, "Serotonin Function in Panic Disorder: Important, But Why ?", *Neuropsychopharmacology*, Vol. 31, pp.1-11.
- MARSHALL, J. R., 1997, "Panic Disorder: A treatment update", *J Clin Psychiatry* 58(1):36-42.
- MATHEW, S.J., COPLAN, J.D., GORMAN, J.M., 2001, "Neurobiological Mechanisms Social of Anxiety Disorder", *Am J Psychiatry* 158(10): pp.1558-1567.
- MCFARLANE, A.C., PAPAY, P., 1992, "Multiple diagnoses in post-traumatic stress disorder in the victims of a natural disaster", *Journal of Nervous & Mental Disease* 180, pp. 498-504.
- MCNALLY, Richard, 1994, *Panic disorder: A Critical Analysis*, New York, Guilford Press.
- MEZZASALMA, M.A., VALENCA, A.M., LOPES, F.L., 2004, *et al.* "Neuroanatomy of panic disorder". *Rev. Bras. Psiquiatr.* vol.26, no.3, p.202-206. ISSN 1516-4446.
- MELLMAN, T. A., UHDE, T. W., 1987, "Obsessive-compulsive symptoms in panic disorder". *American Journal of Psychiatry*, 144, pp.1573-1576.
- MILLER D.B., O'CALLAGHAN, J.P., 2002, "Neuroendocrine aspects of the response to stress", *Metabolism*, Vol:51(6 suppl 1): pp.5-10.

- MORENO, Ricardo A., MORENO, D.H., SOARES, M.B. de Macedo, 1999, "Psicofarmacologia de Antidepressivos." Revista Brasileira de Psiquiatria, Vol 21, Maio, pp. 24-40.
- NINAN, P.T., 1999, "The functional anatomy, neurochemistry, and pharmacology of anxiety", J Clin Psychiatry [Suppl 22] 60:pp.12–17.
- NISHIDA, Silvia M., Curso de Neurofisiologia – UNESP - disponível em <http://www.ibb.unesp.br/departamentos/Fisiologia/>, (consultada em julho/2006), 2006.
- NOYES, R., 1991, "Suicide and panic disorder: A review". Journal of Affective Disorders, 22,1-11.
- PATUTTI, C.A.O.B., 2004, *Transtorno de pânico e ideação suicida: Características de personalidade por meio do teste de Pfister*, Tese Mestrado, UNICAMP, SP.
- PENROSE, R., 1994, *Shadows of the mind*, New York, Oxford University Press.
- PHELPS, E. A., LEDOUX, J.E., 2005, "Contributions of the Amygdala to Review Emotion Processing: From Animal Models to Human Behavior", Neuron, October 20, Vol. 48, pp.175-187.
- ROY-BYRNE, P., WINGERSON, D.K., RADANT. A., GREENBLATT, D.J., COWLEY, D.S.,1996, "Reduced benzodiazepine sensitivity in patients with panic disorder: comparison with patients with obsessivecompulsive disorder and normal subjects", Am J Psychiatry, vol. 153, n°11, pp. 1444-1449.
- ROBBINS, T. W., EVERITT, B. J., 1995, "Arousal systems and attention", In M. Gazzaniga (Ed.), *The cognitive neurosciences* pp.703-720, Cambridge, MA,MIT.
- RUDD, M.D., DAHM, P.F., RAJAB, M.H., 1993, "Diagnostic comorbidity in persons with suicidal ideation and behavior", Am J Psychiatry; 150:pp.928-934.
- SEARLE, J. R., 1990, "Consciousness, explanatory inversion, and cognitive science", Behavioral and Brain Sciences, 13, pp. 585-642.
- SHEIKH, J.I., LESKIN, G.A., KLEIN, D.F., 2002, "Gender differences in panic disorder: findings from the National Comorbidity Survey". Am J Psychiatry.159(1):55-8.

- SHELTON, R. C., HARVEY, D. S., STEWART, P. M., LOOSEN, P. T., 1993, "Alprazolam in panic disorder: a retrospective analysis." *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, 17 pp. 423-434.
- SMOLLER, Jordan W., TSUANG, Ming T., 1998, "Panic and Phobic Anxiety: Defining Phenotypes for Genetic Studies", *Am J Psychiatry*, 155: pp.1152-1162.
- SOTRES-BAYON, Francisco, BUSH, David E.A., LEDOUX, J.E., 2004, "Emotional Perseveration: An Update on Prefrontal-Amygdala Interactions in Fear Extinction", *Learn. Mem.*, 11:pp.525-535.
- STAHL, S.M., 2002A, "Independent Actions on Fear Circuits May Lead to Therapeutic Synergy for Anxiety When Combining Serotonergic and GABAergic Agents", *J Clin Psychiatry* 63:10, October, pp.854-855.
- STAHL, S.M., 2002B, *Psicofarmacologia - Base Científica e Aplicações Práticas*, 2ª Edição, MEDSI, Rio de Janeiro, ISBN:85-7199-283-5.
- SVENSSON, T.H., 1987, "Peripheral, autonomic regulation of locus coeruleus noradrenergic neurons in brain. Putative implications for psychiatry and psychopharmacology", *Psychopharmacol*, vol. 92, nº1, pp. 1-7.
- VILLACRES, E.C., HOLLIFIELD, M., KATON, W.J., WILKINSON, C.W., VEITH, R.C., 1987, "Sympathetic nervous system activity in panic disorder", *Psychiatry Res.*, Aug;Vol 21(4):pp.313-321.
- WEISSMAN, M. M., KLERMAN, G. L., MARKOWITZ, J. S., OUELLETTE, R., 1989, "Suicidal ideation and commits suicide attempts in panic disorder and attacks." *New England Journal of Medicine*, 321, pp.1209-1214.
- WINDMANN, S., 1998, "Panic Disorder From a Monastic Perspective: Integrating Neurobiological and Psychological Approaches", *Journal of Anxiety Disorders*, Vol 12. No. 5, pp. 485-507.
- WINDMANN, S., KRÜGER T., 1998, "Subconscious Detection of Threat as Reflected by an Enhanced Response Bias"; *Consciousness and Cognition*, Volume 7, Number 4, December, pp. 603-633 (31).
- ZANDBERGEN, J., BRIGHT, M., POLS, H., FERNÁNDEZ, I., LOOF, C. de, GRIEZ, E. J., 1991, "Higher lifetime prevalence of respiratory diseases in panic disorder?." *American Journal of Psychiatry*, 148, pp.1583-1585.



# APÊNDICE-A

## Características do Algoritmo de Rede SOM implementado

O algoritmo que implementa o modelo foi desenvolvido utilizando a linguagem ANSI-C com compilador GCC para o ambiente Windows. Ele está dividido em dois módulos independentes: Treinamento e Circuito Desinibitório Cortical (CDC).

### Módulo de Treinamento

Realiza o treinamento das redes SOM utilizando parâmetros independentes para cada uma delas e faz os testes para: Estímulos Próximos, Mapas de Risco e Mapas com Alarme. Os estímulos de entrada são gerados aleatoriamente a partir dos centros das nuvens de estímulos. A quantidade e a forma das nuvens a serem treinadas podem ser escolhidas, bem como o raio de proximidade para cada um dos centros. A faixa de variação dos estímulos de entrada também pode ser escolhida e admite valores negativos. O número de neurônios para cada um dos mapas corticais pode ser escolhido da mesma maneira que a faixa de variação das sinapses aleatórias iniciais. Tanto os estímulos como as sinapses iniciais podem ser ou não normalizadas, a escolha depende do propósito de utilização do algoritmo.

Nessa fase é possível estabelecer também se o número de iterações será fixa ou se depende das regras de parada estabelecidas para os valores do desvio padrão da gaussiana de treinamento e da taxa de aprendizado. Tanto para a gaussiana de treinamento como para a taxa de aprendizagem são estabelecidos os seguintes parâmetros: valor inicial, taxa de decaimento e regra de parada. O intervalo de atualização dos parâmetros também pode ser escolhido pelo usuário.

O algoritmo permite também determinar se a escolha do estímulo a ser treinado em cada iteração é aleatória ou não. Não sendo aleatória o algoritmo treina os estímulos em cada nuvem sequencialmente, ou seja, escolhe um estímulo da nuvem-01, depois um estímulo da nuvem-02 e assim por diante. Caso contrário escolhe aleatoriamente a nuvem e dentro dela o estímulo a ser treinado.

Os parâmetros da fase de treinamento estão listados a seguir.

## **Fase de Treinamento**

### **Arquivo de Parâmetros dos Estímulos**

- Número de nuvens de estímulos perigosos a serem treinados
- Número de nuvens de estímulos não perigosos a serem treinados
- Número de estímulos em cada nuvem
- Forma da Nuvem (QUADRADO / CÍRCULO)
- Raio-limite de proximidade dos estímulos da nuvem para o seu centro
- Normalização dos estímulos: SIM ou NÃO
- Plano dos estímulos (faixa de variação)  $\Rightarrow$  (x, y inferior / x, y superior)

### **Arquivo de Parâmetros dos Mapas Corticais (AMD e CTX)**

- Dimensão do mapa cortical da AMD
- Dimensão do mapa cortical do CTX
- Normalizar sinapses antes do treinamento: SIM ou NÃO
- Plano das sinapses (faixa de variação)  $\Rightarrow$  (x, y inferior / x, y superior)

### **Arquivo de Parâmetros do Treinamento - igual para AMD e CTX**

- Numero de Iterações
- Desvio Padrão da Gaussiana de Treinamento (Sigma)
- Decréscimo do Desvio Padrão da Gaussiana de Treinamento
- Critério de Parada do Treinamento (enquanto Sigma  $>$ )
- Taxa de Aprendizado inicial
- Atualização da taxa de aprendizado (decréscimo, multiplicativo)
- Critério de parada da taxa de aprendizado
- Intervalo de atualização dos parâmetros
- Escolha aleatória do estímulo que vai treinar a rede a cada iteração  $\Rightarrow$  Sim ou NÃO
- Intervalo de plotagem dos mapas (somente para visualização)
- Intervalo de escrita no console (somente para visualização)
- Taxa Threshold (usada apenas para plotagem dos mapas com threshold)

## Módulo do CDC

Nesse módulo é implementado o Circuito Desinibitório Cortical que avalia defeitos nas conexões entre o CTX e a AMD, e permite simular várias situações de manifestação da patologia. É possível definir os valores para os parâmetros das gaussianas de risco (AMD e CTX) e os valores de testes para o circuito que regula a iteração entre o CTX e a AMD.

### Fase do CDC

#### Arquivo de Parâmetros do Alarme

- Largura da Gaussiana de Risco (AMD)
- Altura da Gaussiana de Risco (AMD)
- Largura da Gaussiana de Risco (CTX)
- Altura da Gaussiana de Risco (CTX)
- Neurônio de Saída do Córtex ( $NS_C$ )
  - Saída Constante ( $S$ ) (estímulo excitatório em  $NS_C$ )
  - $W_{Saída\_Constante} > 0$  (**w4**)
  - $W_{Saída\_CTX} < 0$  (**w1**)
  - Limiar do  $NS_C$  entre 0 e 1
- Alarme\_Final
  - $W_{Saida\_NS_C} < 0$  (**w2**)
  - $W_{Saida\_AMD} > 0$  (**w3**)
  - Limiar do Alarme\_Final entre 0 e 1