

Organização neural de diferentes tipos de medo e suas implicações na ansiedade

Neural organization of different types of fear: implications for the understanding of anxiety

Marcus Lira Brandão, Daniel Machado Vianna, Sueli Masson e Júlia Santos

Laboratório de Neuropsicofarmacologia, Departamento de Psicologia, Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, SP, Brasil

Resumo A natureza das respostas de medo em animais expostos a situações ameaçadoras depende da intensidade e da distância do estímulo aversivo. Esses estímulos podem ser potencialmente perigosos, distais ou proximais ao animal. Esforços têm sido feitos no sentido de identificar os circuitos neurais recrutados na organização das reações defensivas a estas condições aversivas. Neste artigo, resumimos evidências que associam os sistemas cerebrais de defesa ao conceito de medo-stress-ansiedade. Respostas de orientação ao estímulo de perigo, à esquiva e à preparação para o enfrentamento do perigo parecem estar associados à ansiedade. O giro do cíngulo e o córtex pré-frontal de um lado; o núcleo mediano da rafe, septo e o hipocampo de outro fazem parte dos circuitos cerebrais que integram essas respostas emocionais. No outro extremo, estímulos de medo que induzem formas ativas de defesa, mas pouco elaboradas, determinam estados emocionais de natureza diferente e parecem associadas a manifestações elementares de medo. A substância cinzenta periaquedutal dorsal constitui o principal substrato neural para a integração desses estados aversivos no cérebro. Comportamentos defensivos desse tipo são produzidos pela estimulação elétrica e química desta estrutura. À medida que os estímulos ameaçadores, potenciais e distais dão lugar a estímulos de perigo muito intensos ou são substituídos por estímulos proximais de medo, ocorre uma comutação (switch) dos circuitos neurais usualmente responsáveis pela produção de respostas condicionadas de medo para reações defensivas com baixo nível de regulação e organização que se assemelham aos ataques de pânico. Portanto, dependendo da natureza do evento estressor ou do estímulo incondicionado, o padrão de respostas defensivas orientadas e organizadas cede lugar a respostas motoras incoordenadas e incompletas. A amígdala e o hipotálamo medial podem funcionar como uma espécie de interface comutando os estímulos para os substratos neurais apropriados para elaboração das respostas defensivas condicionadas ou incondicionadas.

Descritores Substância cinzenta periaquedutal. Septo. Hipocampo. Amígdala. Ansiedade. Medo. Pânico.

Abstract *The dangerous stimuli may be potentially dangerous, distal or proximal and the recognition by the animals of each one of these conditions is determinant for the nature of the fear responses. In the present article a parallel with this particular process is drawn taking into account that different fear responses are generated by light, tones and contexts used as conditioned stimuli and by unconditioned stimulation of the dorsal periaqueductal gray (dPAG). In this review we summarize the efforts that have been made to characterize the neural circuits recruited in the organization of defensive reactions to the conditioned and unconditioned aversive stimulations, particularly evidence linking the brain's defense response systems to the concept of fear-stress-anxiety. The dPAG constitute the main neural substrates for the integration of aversive states in response to proximal aversive stimuli. In fact, panic-like behaviors often result when this structure is electrically or chemically stimulated. On the other hand, successful preparatory processes of danger-orientation and preparedness to flee seem to be linked to anxiety. The pre-frontal and cingulate cortex, median raphe nucleus, septum and hippocampus seem to be implicated in the elaboration and organization of these responses. As a working hypothesis, it is advanced that increasing the intensity and proximity of the danger may lead to an emotional shift. When the animals are submitted to this gradual increase in aversiveness there is a switch from the neural*

circuits responsible for the production of the orientated and organized motor patterns of appropriate defensive response to a conditioned stimulus towards the incomplete and uncoordinated defense responses related to panic attacks. The circuits in the amygdala and the medial hypothalamus responsible for the organization of the defense reaction may well subserve to this switch process.

Keywords Fear. Anxiety. Panic. dPAG. medial hypothalamus. Amygdala.. Hippocampus.

Introdução

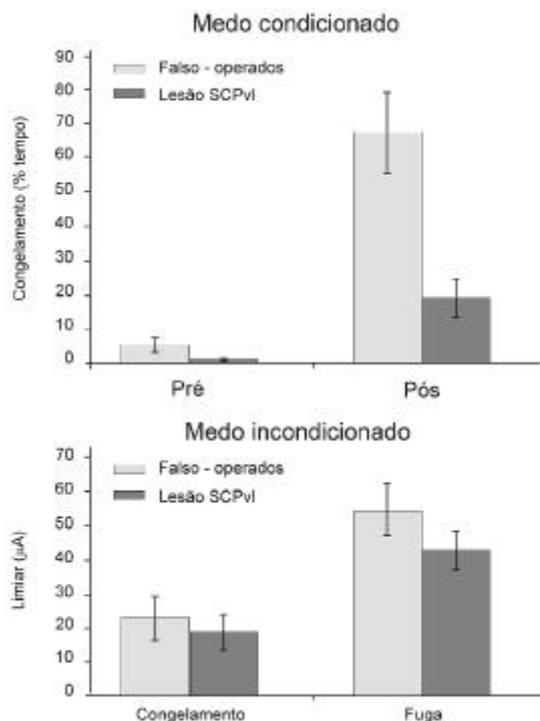
Do ponto de vista histórico, o estudo da neurobiologia do medo e da ansiedade se inicia nos relatos de Darwin sobre o caráter evolutivo do comportamento emocional no homem. Seus trabalhos na segunda metade do século XIX indicavam que o estudo do comportamento de outros animais era o caminho para a compreensão das emoções no homem. Passando pelos trabalhos clássicos de Cannon, Bard e Papez no início do século XX, vamos nos deparar com 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 desta região.¹ Essa linha de pesquisa foi retomada no final da década de 70 e início da de 80, 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 substância cinzenta periaquedutal dorsal (SCPD) também produzia comportamento de fuga.² De maneira interessante, 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; 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 SCPD e pela amígdala. A estimulação elétrica destas estruturas produz um padrão típico de respostas caracterizado por uma atividade motora intensa acompanhada de saltos, ao lado de reações neurovegetativas, como aumento da pressão arterial, da frequência cardíaca, da respiração, piloereção, micção, defecação e exoftalmia.^{2,3}

Medo incondicionado x pânico

O conjunto de respostas descritas anteriormente caracteriza o que conhecemos como uma reação de defesa que normalmente acompanha os estados aversivos característicos do medo e da ansiedade. O funcionamento do sistema cerebral aversivo pode também estar relacionado aos ataques de pânico. As primeiras evidências nesta direção vieram de estudos clínicos que mostravam que a estimulação elétrica da SCPD em pacientes neurocirúrgicos provocava fortes sen-

sações de medo, pavor e morte iminente.^{4,5} As respostas incondicionadas de medo são, em geral, resistentes à ação ansiolítica dos tranquilizantes menores da mesma forma que os distúrbios de pânico. Entretanto, doses altas de drogas ansiolíticas, como os benzodiazepínicos, injetadas localmente nestas estruturas através de microinjeções cerebrais, deprimem o funcionamento do sistema cerebral aversivo, inibindo as conseqüências aversivas da estimulação elétrica destas estruturas. Em apoio a isto, estão as evidências de que a microinjeção de clordiazepóxido no interior da SCPD aumenta o limiar de intensidade de corrente elétrica necessária para produzir fuga quando aplicada a esta região. O mesmo efeito foi produzido pela injeção local de pentobarbital e de GABA (o principal neurotransmissor inibitório do SNC). Já a microinjeção de antagonistas de GABA, como a bicuculina e a picrotoxina, desencadeava um comportamento de fuga similar àquele produzido pela estimulação elétrica sugerindo que este sistema está sob a influência inibitória tônica do GABA.^{3,6} Ao lado disto, mecanismos serotoninérgicos também modulam o funcionamento do sistema cerebral aversivo, só que de uma maneira fásica, uma vez que a microinjeção de antagonistas de receptores serotoninérgicos não induz o comportamento de fuga, como o fazem os antagonistas de receptores GABAérgicos.^{6,7} Vale lembrar que uma regulação fásica implica em controle inibitório somente em presença do estímulo aversivo ou de um fator estressante enquanto que a inibição tônica corresponde ao controle constante dos substratos neurais da aversão.

Além da SCPD, hipotálamo e amígdala, há evidências de que também o colículo superior — que processa informações visuais — e o colículo inferior — que é uma plataforma importante de vias auditivas que se projetam para o tálamo e córtex temporal — participem do sistema cerebral aversivo (Figura 1). Esta possibilidade parece bastante plausível se considerarmos que nos estudos de Darwin sobre o comportamento emocional dos animais já era destacada a importância da ativação dos sentidos da visão e da audição na determinação de estados aversivos. Evidências obtidas em nosso laboratório indicam que o substrato neural da aversão no colículo inferior está sujeito a influências inibitórias por mecanismos GABAérgicos, serotoninérgicos e opióides, bem como é ativado por mecanismos excitatórios mediados pelo glutamato e aspartato, da mesma forma que são influenciadas as demais estruturas do sistema cerebral aversivo. Além disso, o colículo inferior mantém estreitas conexões anatômicas com a substância cinzenta periaquedutal e a amígdala.³



SCPD - Substância cinzenta periaquedutal dorsal.

Figura 1 – (A) Representação esquemática do sistema cerebral aversivo. O sistema cerebral aversivo responde a estímulos incondicionados de medo com comportamento de fuga ou luta acompanhado de respostas neurovegetativas como aumento da pressão arterial, da frequência cardíaca e sudorese. (B) O sistema de inibição comportamental proposto por Gray (12). A inibição comportamental pode ser consequência da ativação de mecanismos serotoninérgicos, provenientes do núcleo mediano da rafe, enquanto que o alerta e a atenção exacerbados podem resultar da estimulação de vias noradrenérgicas, provenientes do *locus coeruleus*. A amígdala funciona como interface entre os dois sistemas.

Medo condicionado x ansiedade

Ao lado do sistema neural que organiza respostas de medo inato existe um outro sistema neural que organiza a resposta condicionada, o sistema de inibição comportamental, descrito mais adiante. Como vimos acima, os comportamentos incondicionados de medo são resistentes à ação ansiolítica dos benzodiazepínicos, enquanto que os comportamentos condicionados de medo são sensíveis à ação ansiolítica dos tranquilizantes menores. Esta polaridade na sensibilidade às drogas ansiolíticas também se verifica com a ansiedade na clínica. Certos tipos de ansiedade, como a ansiedade generalizada, são sensíveis enquanto que outros, como o pânico e as fobias, são resistentes à ação dos agentes ansiolíticos.

Grande parte dos estudos comportamentais sobre a ação ansiolítica dos tranquilizantes menores tem utilizado o teste de conflito em animais de laboratório. Neste modelo experimental de ansiedade, uma resposta instrumental do animal, como a de pressionar uma barra, é mantida pela apresentação contínua ou intermitente de uma recompensa (água ou alimento), mas ao mesmo tempo suprimida pela aplicação de um estímulo nocivo, em geral, um choque elétrico. Tanto a recompensa como a punição ocorrem logo em seguida à emissão da resposta. Nesta situação, os ansiolíticos reduzem a supressão comportamental,

em uma larga faixa de doses, enquanto que outros compostos psicotrópicos, como os antidepressivos, analgésicos opióides, antipsicóticos ou psicoestimulantes, não afetam o comportamento punido. Em vista disto, o teste de conflito continua sendo uma ferramenta bastante útil na investigação dos mecanismos neurais envolvidos na ação ansiolítica de drogas. Neste sentido, observou-se que drogas ou lesões que diminuam a atividade de neurônios contendo serotonina (5-HT) reduzem o comportamento punido, ou seja, os animais têm menos medo. Por outro lado, tratamentos farmacológicos que aumentavam a atividade destes neurônios tendem a acentuar a supressão das respostas punidas, ou seja, os animais apresentam mais medo. Assim, utilizando-se o teste de punição, várias evidências foram obtidas sugerindo que a ação dos tranquilizantes menores poderia envolver vias nervosas que utilizam o 5-HT como neurotransmissor. Desse modo, quando se verificou que os benzodiazepínicos diminuam a taxa de renovação de 5-HT no tronco cerebral do rato, aventou-se a hipótese de que a ação ansiolítica destes compostos era devida à redução da atividade serotoninérgica nas vias neurais ativadas pela punição.⁸

Experimentos nos quais se promovia uma inativação seletiva de neurônios serotoninérgicos do núcleo mediano da rafe do mesencéfalo do rato mostram uma significativa diminuição nas respostas de medo condicionado.^{9,10} Estes resultados indicam que a via serotoninérgica ascendente que se projeta para o septo e o hipocampo pode estar implicada na gênese da inibição comportamental verificada em situações de perigo. De fato, destruição seletiva do hipocampo causa uma redução significativa da resposta de congelamento condicionado ao contexto.¹¹ O septo e o hipocampo também recebem aferências noradrenérgicas provenientes do *locus coeruleus* na ponte. Jeffrey Gray, do Instituto de Psiquiatria de Londres, denominou o conjunto destas estruturas de sistema de *inibição comportamental (SInC)*. Este sistema responde a eventos punitivos, estímulos novos e frustração condicionada através da supressão do comportamento operante mantido por recompensa ou, então, pela esquiva da punição (Figura 1). O hipocampo, como sabemos, tem importantes conexões anatômicas com o córtex entorrinal e faz parte do circuito de Papez. Esta disposição particular lhe permite atuar como um “conferidor” que compara as informações sensoriais recebidas do córtex entorrinal com as predições geradas no circuito de Papez. Esse último, por sua vez, integra informações de outras partes do cérebro, incluindo o córtex pré-frontal, onde se dá o planejamento de planos e programas de ação. Quando há coerência entre as informações recebidas e as previamente armazenadas, as atividades comportamentais seguem seu curso normal. Entretanto, quando ocorre qualquer incompatibilidade entre os eventos ambientais e o que está armazenado, o hipocampo passa a funcionar na modalidade-controle que gera a inibição comportamental, acompanhada do aumento da atenção ao meio e da vigilância em direção a estímulos potencialmente perigosos ou distais.¹²

Boa parte do nosso conhecimento sobre a neurobiologia do medo e da ansiedade tem sido organizado em modelos cognitivo-emocionais, como o proposto por Gray & McNaughton.¹² Este modelo continua sendo periodicamente revisto e tornou-

se um referencial teórico importante neste campo de estudo. Em sua última formulação, recentemente publicada, incorpora as últimas descobertas relatadas na literatura e torna-se mais abrangente na medida em que aspectos mnemônicos, cognitivos e emocionais ganham relevância equivalente na gênese e elaboração dos estados de medo e ansiedade. Descrever o refinamento alcançado neste modelo ultrapassa o escopo deste artigo, mas uma tentativa de síntese é feita a seguir.

Sabemos que a execução de objetivos não relacionados ou incongruentes pode interferir nos processos de armazenamento de informações. O sistema septo-hipocampal desempenha um papel importante na detecção e avaliação dos estímulos que nos chegam. Confere a sua natureza e estabelece o grau de conflito quando as informações são concorrentes e determinam, conseqüentemente, objetivos e planos de ações distintos. A função deste sistema consiste em resolver eventuais conflitos gerados nestas condições, o que requer uma tomada de decisão, dado seu valor adaptativo na relação do indivíduo com o seu meio. A ação do sistema septo-hipocampal visa reduzir os efeitos da interferência produzida pela apresentação de situações ou estímulos novos no controle da memória, sinalizando para as regiões executoras das respostas emocionais aquelas mais apropriadas aos diferentes estímulos aversivos. Quando a predição e a situação real não se harmonizam (“mismatch”), os mecanismos de memória passam a ser controlados pelo sistema septo-hipocampal. Ele resolve este conflito aumentando a valência negativa dos estímulos de forma que eles são percebidos como sendo mais ameaçadores do que realmente são. Ao mesmo tempo, favorece o armazenamento destas associações nos bancos de memória localizados nas áreas corticais. A atribuição excessiva pelo SInC de valências negativas ao conflito resultante do cotejamento entre predição e realidade gera alterações mnemônicas, emocionais e cognitivas características da ansiedade. Como estas propriedades do SInC são atenuadas pelos tranqüilizantes menores, é possível que os efeitos ansiolíticos destes compostos sejam conseqüência da sua capacidade de reduzir a atividade dos neurônios serotoninérgicos provenientes do núcleo mediano da rafe e dos neurônios noradrenérgicos originários do *locus coeruleus* projetados no septo e hipocampo.

Outro conjunto de relatos da literatura aponta a amígdala como estrutura de interface entre as sensações e as emoções. Nela, é avaliado o nível de ameaça representado pelos sinais de perigo e onde eles ganham colorido afetivo, o que resultaria na facilitação dos processos de armazenamento de informações.¹³ A constatação de que lesões da amígdala atenuam as reações a estímulos condicionados e incondicionados aliada ao fato de que ela mantém importantes conexões anatômicas com o hipocampo — por conseguinte com o sistema de inibição comportamental — e com a SCPD — com a qual participa do sistema cerebral aversivo — apóiam esta idéia. Acredita-se que grande parte do papel desempenhado pela amígdala na expressão de muitos aspectos da ansiedade se deve a suas conexões com o sistema septo-hipocampal.

Diferentes tipos de medo

Atualmente, avanços importantes têm sido conseguidos no

estudo da neurobiologia do medo e da ansiedade com o uso de modelos etológicos, com os quais se analisa a topografia da resposta de defesa em função da distância ou da intensidade do estímulo aversivo. Por exemplo, a distância que a presa se encontra do predador ou a intensidade dos sinais emitidos por ele pode determinar o padrão de respostas defensivas do animal.¹⁴ Com isto, observa-se que estímulos ameaçadores potenciais ou distantes induzem aumento das respostas de alerta, da vigilância e congelamento. À medida em que o predador se aproxima, ou aumenta a intensidade dos sinais que indicam sua presença, o comportamento de defesa se altera para um padrão de respostas caracterizado por um congelamento intenso seguido do comportamento de fuga ou luta.

Estudos recentes demonstram que a matéria cinzenta periaquedutal ventral possui um papel importante na organização das respostas de medo condicionado. Em particular, a resposta passiva de congelamento a estímulos condicionados contextuais de medo é também elaborada nesta região mesencefálica.^{15,16} Por outro lado, o comportamento de congelamento caracterizado por uma imobilidade tônica está associado a circuitos neurais da SCPD. Este último comportamento defensivo é, entretanto, decorrente da exposição dos animais a estímulos incondicionados de medo. Possui, portanto, uma organização neural e mediação química diferente da resposta condicionada de congelamento. A dissociação dos substratos neurais da resposta de congelamento condicionado e incondicionado foi recentemente demonstrada em estudos realizados em nosso laboratório. Nestes trabalhos, os animais controles eram submetidos a dois procedimentos: no primeiro se associava choques nas patas com um contexto de características claramente distintivas; quando o animal era reexposto ao contexto 24 horas após sem apresentação de choques, ele congelava. No outro procedimento, os animais eram submetidos à estimulação elétrica da SCPD, em intensidades crescentes, até que exibissem a resposta de congelamento. Diferentemente dos controles, os animais com lesão eletrolítica da substância cinzenta periaquedutal ven-



Figura 2 - Limiar de congelamento (acima) e porcentagem de tempo gasto em congelamento (abaixo) em ratos com lesão fictícia (colunas vazias) ou com lesão da substância cinzenta periaquedutal ventral (SCPV - colunas cheias). Acima, os animais foram submetidos à estimulação elétrica da substância cinzenta periaquedutal dorsal (estímulo incondicionado) no limiar de congelamento e fuga (A). Embaixo, eles foram submetidos a um procedimento de medo condicionado contextual com choque nas patas (B).

tral não apresentavam o congelamento contextual quando submetidos ao procedimento de medo condicionado descrito acima. Exibiam, porém, a resposta de congelamento incondicionado com a estimulação elétrica da SCPD, na mesma intensidade que os controles.¹⁷

Várias evidências têm mostrado que estes tipos de medo estão representados nos dois sistemas neurais responsáveis pela geração e elaboração dos comportamentos emocionais discutidos acima: o sistema de inibição comportamental e o sistema cerebral aversivo, acionados em situações de conflito ou de perigo iminente, respectivamente. A amígdala pode desempenhar um papel de interface entre os dois sistemas. As reações defensivas geradas nestes sistemas acompanhadas pelos componentes subjetivo e neurovegetativo têm um claro valor adaptativo, fundamental para a sobrevivência dos animais.

Síntese

As evidências obtidas em laboratório sobre a base neural do comportamento emocional apontam para circuitos neurais específicos que respondem em conformidade com a natureza do estímulo a que o indivíduo é exposto. Estímulos condicionados de medo potenciais e distais disparam respostas de medo no sistema neural, constituído pelo núcleo mediano da rafe, septo, hipocampo e substância cinzenta periaquedutal ventral. Por outro lado, estímulos ameaçadores proximais e/ou intensos disparam respostas incondicionadas de medo geradas no teto mesencefálico. O hipotálamo parece funcionar como um comutador ou “switch” na geração e elaboração destas respostas com os seus componentes motor, autonômico e endócrino (através de suas conexões com a hipófise). A amígdala funciona como uma interface importante entre estes dois sistemas. A ativação de um ou outro destes circuitos neurais resulta na experiência emocional a qual denominamos condições como medo, ansiedade ou pânico.

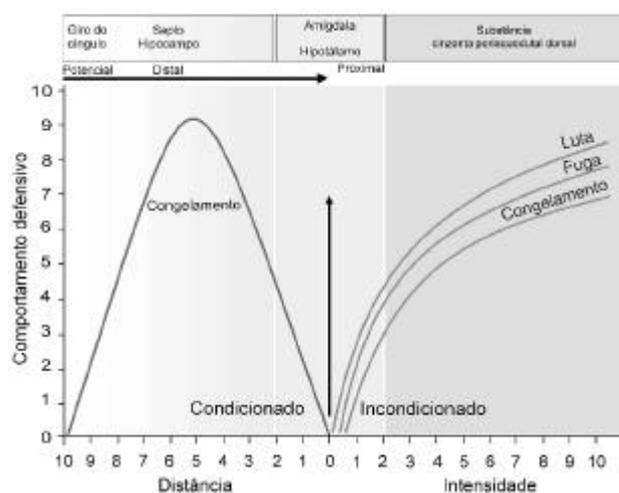


Figura 3 - Comportamentos defensivos exibidos em função da distância e da intensidade dos estímulos ameaçadores e estruturas envolvidas na organização do comportamento emocional associado. Estímulos de perigo potenciais ou distais induzem medo condicionado, sendo o congelamento a resposta de medo predominante. Não há fuga ou luta. Os estímulos proximais promovem um tipo de congelamento diferente que pode evoluir para a fuga ou luta, dependendo da natureza e da intensidade do estímulo. Cada um destes comportamentos possui significado biológico e representação neural particulares.

Finalmente, deve ser destacado o papel essencial de áreas límbicas corticais, tais como o giro do cíngulo e o córtex pré-frontal, na modulação da atividade destes circuitos. O comportamento de pacientes nos quais o córtex pré-frontal foi removido dá suporte a esta idéia. Estes pacientes não se importam com a dor crônica. Algumas vezes, eles percebem-na e manifestam as suas características reações autonômicas, mas a percepção não está mais associada à experiência emocional que normalmente acompanha este estado neuropatológico.

Referências

- Hess WR, Brügger M. Das subkortikale zentrum der affectiven abwehrreaktion. *Helv Physiol Pharmacol Acta* 1943;1:33-52.
- Brandão ML, Cardoso SH, Melo LL, Motta V, Coimbra NC. The neural substrate of defensive behavior in the midbrain tectum. *Neurosci Biobehav Rev* 1994;18:339-46.
- Brandão ML, Anseloni VZ, Pandóssio JE, De Araújo JE, Castilho VM. Neurochemical mechanisms of the defensive behavior in the dorsal midbrain. *Neurosci Biobehav Rev* 1999;23:863-75.
- Nashold BS, Wilson WP, Slaughter DG. Sensation evoked by stimulation in the midbrain of man. *J Neurosurg* 1969;30:14-24.
- Amano K, Tanikama T, Iseki H, Kawabatake H, Notani M, Kawamura H, Kitamura K. Single neuron analysis of the human midbrain tegmentum: Rostral mesencephalic reticulotomy for pain relief. *Appl Neurophysiol* 1978;41:66-78.
- Graeff FG. Brain defense systems and anxiety. In: Burrows GD, Roth M, Noyers Jr, eds. *Handbook of anxiety*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers; 1990. p. 307-54.
- Graeff FG. On serotonin and experimental anxiety. *Psychopharmacol* 2002;163:467-76.
- Stein L, Belluzzi JB, Wise D. Benzodiazepines: behavioral and neurochemical mechanisms. *Am J Psychiat* 1977;134:665-9.
- Avanzi V, Brandão ML. Activation of somatodendritic 5-HT_{1A} autoreceptors in the median raphe nucleus disrupts the contextual conditioning in rats. *Behav Brain Res* 2001;126:175-84.
- Silva RCB, Cruz APM, Landeira-Fernandez J, Avanzi V, Brandão ML. Distinct contributions of median raphe nucleus to contextual fear conditioning and fear potentiated startle. *Neural Plasticity* [in press].

11. Kim JJ, Fanselow MS. Modality-specific retrograde amnesia of fear. *Science* 1992;256:675-7.
12. Gray A, McNaughton N. Fundamentals of the septo-hippocampal system. In: Gray JA, McNaughton N, eds. 2nd ed. *The neuropsychology of anxiety: an enquiry into the functions of septo-hippocampal system*. Oxford: Oxford University Press; 2000. p. 204-32.
13. Phillips RG, LeDoux JE. Differential contributions of amygdala and hippocampus to cued and contextual fear conditioning. *Behav Neurosci* 1992;106:274-85.
14. Blanchard DC, Blanchard RJ. Crouching as an index of fear. *J Comp Physiol Psychol* 1969;67:370-5.
15. Carrive P, Leung P, Harris J, Paxinos G. Conditioned fear to context is associated with increased fos expression in the caudal ventrolateral region of the midbrain periaqueductal gray. *Neuroscience* 1997;78(1):165-77.
16. Walker P, Carrive P. Role of ventrolateral periaqueductal gray neurons in the behavioral and cardiovascular responses to contextual fear and poststress recovery. *Neuroscience* 2003;116:897-912.
17. Vianna DML, Landeira-Fernandez J, Brandão ML. Dorsolateral and ventral regions of the periaqueductal gray matter are involved in distinct types of fear. *Neurosci Biobehav Rev* 2001;25:711-9.

Correspondência: Marcus Lira Brandão

Departamento de Psicologia, FFCLRP da Universidade de São Paulo

Av Bandeirantes, 3900 - 14049-901 Ribeirão Preto, SP, Brasil

E-mail: mbrandao@usp.br
