

# Ansiedade, pânico e o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal

## Anxiety, panic and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis

Frederico G Graeff<sup>1</sup>

### Resumo

**Objetivo:** Este artigo discute a ativação diferencial do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal no transtorno de ansiedade generalizada e no transtorno de pânico. **Método:** Resultados de recentes revisões da literatura são resumidos e discutidos. **Resultados:** Os resultados de estudos experimentais que dosaram o hormônio adrenocorticotrópico, o cortisol e a prolactina mostram que ataques de pânico naturais, bem como os provocados por agentes panicogênicos seletivos – como lactato de sódio e dióxido de carbono –, não ativam o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal. Agonistas do receptor de colecistocinina do tipo B, como o peptídeo colecistocinina-4 e a pentagastrina, elevam os hormônios de estresse, independentemente da ocorrência de um ataque de pânico, parecendo ativar diretamente o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal. O antagonista benzodiazepínico flumazenil não eleva o nível dos hormônios de estresse; porém, este agente farmacológico não induz ataques de pânico de modo consistente. Agentes farmacológicos que aumentam a ansiedade em pacientes de pânico (cafeína, ioimbina, agonistas serotoninérgicos), assim como em pessoas saudáveis, elevam o nível dos hormônios de estresse. **Conclusões:** Além das diferenças na sintomatologia e na resposta farmacológica, o transtorno de ansiedade generalizada e o transtorno de pânico afetam os hormônios de estresse de modo distinto. Enquanto a ansiedade antecipatória e o transtorno de ansiedade generalizada ativam tanto o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal como o simpático-adrenal, o ataque de pânico causa acentuada ativação simpática; porém, afeta pouco o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal.

**Descritores:** Estresse; Hormônios; Transtorno da ansiedade generalizada; Hipotálamo; Sistema hipófise-suprarrenal

### Abstract

**Objective:** This article focuses on the differential activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in generalized anxiety disorder and panic disorder. **Method:** The results of recently reported reviews of the literature are summarized and discussed. **Results:** The results of experimental studies that assayed adrenocorticotrophic hormone, cortisol and prolactin show that real-life panic attacks, as well as those induced by selective panicogenic agents such as lactate and carbon dioxide, do not activate the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Agonists of the cholecystokinin receptor B such as the cholecystokinin-4 peptide and pentagastrin increase stress hormones regardless of the occurrence of a panic attack and, thus, seem to activate the hypothalamic-pituitary-adrenal axis directly. The benzodiazepine antagonist flumazenil does not increase stress hormones, but this agent does not reliably induce panic attacks. Pharmacological agents that increase anxiety in both normal people and panic patients (caffeine, yohimbine, serotonergic agonists) raise stress hormone levels. **Conclusions:** In addition to the differences in symptomatology and pharmacological response, generalized anxiety disorder and panic disorder affect stress hormones in distinct ways. While anticipatory anxiety and generalized anxiety disorder activate both the hypothalamic-pituitary-adrenal and the sympathoadrenal axes, panic attack causes major sympathetic activation, but has little effect on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis.

**Descriptors:** Stress; Hormones; Anxiety disorders; Hypothalamus; Pituitary-adrenal system

<sup>1</sup> Divisão de psiquiatria, Departamento de Neurologia, Psiquiatria e Psicologia Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto (SP), Brasil

Financiamento: O autor recebe bolsas de pesquisa do Conselho Nacional de Pesquisa e Desenvolvimento Científico (CNPq) e da Fundação de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Assistência (FAEPA) – Hospital das Clínicas, FMRP/USP  
Conflito de interesse: Inexistente

### Correspondência

Frederico G. Graeff  
Divisão de Psiquiatria  
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP  
Hospital das Clínicas, 3º andar  
Avenida dos Bandeirantes, 3900  
14048-900 Ribeirão Preto, SP, Brasil  
Telefone: (55 16) 3602-2607 Fax: (55 16) 3602-2544  
E-mail: hegog@hotmail.com

## Introdução

Ansiedade, medo e pânico são emoções relacionadas à presença de ameaça. A diferença entre ansiedade e medo não tem sido sempre clara, mas a abordagem eto-experimental desenvolvida por Robert e Caroline Blanchard forneceu um critério sólido com base em seu estudo sistemático das estratégias defensivas de animais contra predadores.<sup>1</sup> De acordo com essa visão, a ansiedade é a emoção relacionada ao comportamento de avaliação de risco que é evocado em situações em que o perigo é incerto (ameaça potencial), seja porque o contexto é novo ou porque o estímulo do perigo (e.g., um predador) esteve presente no passado, mas não está mais no meio ambiente. Ao contrário, o medo está relacionado a estratégias defensivas que ocorrem em resposta ao perigo real que está a certa distância da vítima (ameaça presente). Neste caso, o animal ou evita a situação sempre que exista uma rota de fuga disponível ou se torna imobilizado de forma tensa (congelamento) quando não há nenhuma saída.

Gray e McNaughton enfatizaram uma importante diferença entre o medo e a ansiedade, que complementa a visão descrita acima.<sup>2</sup> Para que ocorra a ansiedade, é necessário um impulso para se aproximar do estímulo de perigo, gerando um conflito entre aproximação e evitação. Há medo quando a tendência à aproximação está ausente e somente existe a motivação para evitar ou fugir. Este insight permite o entendimento de resultados psicofarmacológicos aparentemente paradoxais: ao contrário de uma resposta suprimida pela punição (testes de conflito), que é notavelmente liberada por agentes ansiolíticos como diazepam e outros agonistas de receptores benzodiazepínicos, a performance de tarefas de evitação ou fuga não é afetada ou é até facilitada pela mesma classe de fármacos.<sup>3</sup>

Outras tarefas experimentais sensíveis aos ansiolíticos são: o congelamento condicionado e a supressão condicionada. Em ambos os casos, um estímulo anteriormente neutro se torna um preditor de dano por meio da associação a um estímulo aversivo incondicionado (e.g., choque elétrico no pé), de acordo com o paradigma pavloviano. Como resultado, o estímulo condicionado elicia o congelamento (resposta emocional condicionada - REC) e suprime o comportamento corrente (supressão condicionada). Os agentes ansiolíticos atenuam essas conseqüências. Dessa forma, pode-se dizer que o estímulo ameaçador gera "ansiedade antecipatória", que é um nome mais adequado para este estado emocional do que o utilizado normalmente – "medo condicionado". A ameaça defensiva, como a atitude comportamental que os gatos demonstram quando se deparam com um cachorro, é outra reação defensiva relacionada à ansiedade, já que é atenuada da mesma forma pelos fármacos ansiolíticos.<sup>3</sup>

Finalmente, o pânico corresponde à vigorosa reação de fuga evocada por um perigo muito próximo (ameaça próxima), como um predador que se aproxima ou pela dor cutânea aguda. De modo contrário, a dor visceral induz a uma inibição comportamental, que é necessária para a recuperação.

Uma luta defensiva é uma reação adaptativa alternativa contra um perigo próximo, que ocorre quando a fuga é impossível; mas essa estratégia relaciona-se à raiva mais do que ao pânico. No entanto, a expressão "reação de fuga ou luta" é geralmente utilizada para descrever a resposta animal à ameaça próxima.

No que toca à psicopatologia, tem sido sugerido que os mesmos processos neurobiológicos que regulam a ansiedade antecipatória estão envolvidos no transtorno de ansiedade generalizada (TAG); os que controlam o medo, nos transtornos fóbicos; e os que organizam a defesa contra a ameaça próxi-

ma, no transtorno de pânico (TP).<sup>4</sup> Além das diferentes manifestações clínicas, o perfil farmacológico desses transtornos também varia: o TAG melhora rapidamente com fármacos ansiolíticos, o TP por meio da administração crônica de antidepressivos e as fobias são resistentes ao tratamento farmacológico conhecido. A exceção é a fobia social, que responde a antidepressivos usados cronicamente e, por essa razão, foi renomeada como transtorno de ansiedade social (TAS).<sup>5</sup>

As emoções, tanto as normais como as patológicas, manifestam-se em diferentes domínios psicológicos (cognitivo, afetivo, comportamental) e fisiológicos (neurovegetativo, neuroendócrino). A questão central para este artigo é se a ansiedade/TAG e o pânico/TP diferem qualitativamente ou somente quantitativamente com relação à ativação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), que é a marca neuroendócrina característica da resposta ao estresse.

## Estresse

O conceito de estresse baseia-se na observação de que diferentes tipos de condições físicas ou psicológicas que ameaçam a homeostase do organismo eliciam o mesmo conjunto de alterações corporais – a chamada "síndrome de adaptação geral".<sup>6</sup> A resposta mais característica ao estresse é a liberação do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) e corticóides (cortisol em humanos e cortisona em ratos) na corrente sanguínea como resultado da ativação do eixo HPA. Os estímulos ou situações que eliciam a síndrome de adaptação geral são denominados estressores e a resposta do organismo é a reação ao estresse. Além do eixo HPA, o estresse agudo também ativa a divisão simpática do sistema nervoso neurovegetativo como parte da reação de luta ou fuga, ou "resposta de emergência".<sup>7</sup> Como resultado disso, a noradrenalina das fibras nervosas simpáticas periféricas é liberada em diferentes tecidos, bem como a adrenalina (também alguma noradrenalina) da medula adrenal na corrente sanguínea.

Os estressores podem ser físicos, tais como danos ao tecido ou mudanças extremas na temperatura, mas também podem ser psicológicos. Com relação aos últimos, os resultados relatados demonstraram consistentemente que o eixo HPA e o sistema nervoso simpático são ativados pela novidade ou indícios que sinalizem que ocorrerá punição ou ausência de uma recompensa esperada (frustração), gerando, dessa forma, ansiedade antecipatória.<sup>8</sup>

Os circuitos neurais que estão envolvidos nas respostas neuroendócrinas aos estressores psicológicos incluem a ativação cortical do núcleo basolateral da amígdala que, por sua vez, ativa o seu núcleo central. A mensagem é então transmitida aos neurônios hipotalâmicos por meio de diferentes caminhos: um direto; um indireto, por meio do núcleo da estria terminal; e outro ainda, por meio da serotonina do tronco cerebral (5-HT) e dos neurônios que contêm catecolamina. Os neurônios do núcleo hipotalâmico paraventricular secretam o hormônio liberador de corticotropina (CRH) na circulação portal da glândula pituitária. Na pituitária anterior, o CRH estimula as células secretoras de ACTH a liberarem o ACTH na corrente sanguínea. O ACTH atua no córtex adrenal promovendo a liberação de cortisol na corrente sanguínea. Além do ACTH, a prolactina é liberada consistentemente pela pituitária anterior em condições de estresse.<sup>9</sup>

## Pânico

Sofrer um ataque de pânico (AP) é uma das experiências mais devastadoras que uma pessoa pode passar e, certamente,

mais estressante do que a ansiedade generalizada. Portanto, era de se esperar que o eixo HPA seria ativado em maior extensão pelo pânico do que pela ansiedade. No entanto, a maioria dos resultados relatados indica que o eixo HPA é pouco afetado pelo AP.

Em uma revisão recente da literatura, realizada por Garcia-Leal et al., foi feita uma busca no Medline por artigos em que os hormônios do estresse tenham sido medidos durante APs espontâneos ou durante APs experimentalmente induzidos por vários agentes panicogênicos.<sup>10</sup> Os resultados demonstraram que APs espontâneos, assim como os induzidos por agentes panicogênicos seletivos (tais como lactato e dióxido de carbono), não ativam o eixo HPA. Os agonistas do receptor de colecistocinina do tipo B, tais como o peptídeo colecistocinina-4 e a pentagastrina, aumentam os hormônios do estresse, independentemente da ocorrência de AP e, dessa forma, parecem ativar diretamente o eixo HPA. O antagonista benzodiazepínico flumazenil não aumenta os hormônios do estresse, mas este agente não induz de forma confiável os APs. Os agentes farmacológicos que aumentam a ansiedade tanto em sujeitos normais como nos que sofrem de pânico aumentaram os níveis do hormônio do estresse. Entre eles, estão o antagonista  $\alpha_2$ -adrenérgico ioimbina, os agentes serotoninérgicos 1-(m-clorofenil) piperazina (mCPP) e fenfluramina, assim como o psicoestimulante cafeína. Dessa forma, o AP não parece ativar o eixo HPA, em contraste com a ansiedade antecipatória.

APs que ocorrem espontaneamente podem ser considerados como estressores traumáticos.<sup>11</sup> Portanto, poderia se esperar uma liberação notavelmente aumentada de ACTH e de cortisol após um AP. Nos primeiros APs, este poderia ser o caso, pois a responsividade do eixo HPA ao estresse leve parece ser normal em crianças cujos pais têm TP.<sup>12</sup> Porém, em pacientes adultos com TP, a responsividade – tanto ao estresse leve,<sup>13</sup> como a que se seguiu ao teste combinado com dexametasona/hormônio liberador de corticotrofina<sup>14</sup> – foi relatada como reduzida. Como resultado, tem sido sugerido que o eixo HPA se torna progressivamente sub-sensibilizado em pacientes com TP após a exposição repetida aos APs.<sup>15</sup> Outra possibilidade é o desacoplamento do eixo HPA e do sistema noradrenérgico no TP.<sup>16</sup> É bem conhecido que o eixo simpático-adrenal é notavelmente ativado durante o AP. De acordo com essa visão, o AP envolveria uma resposta de emergência de Cannon independentemente à síndrome de adaptação geral de Selye.

Um ensaio clínico recente realizado em nosso laboratório utilizando um teste de ansiedade experimental com simulação para falar em público (SFP) dá apoio a essa hipótese. Acredita-se que a SFP mobilize os mesmos mecanismos neurobiológicos que estão envolvidos no TAS e no TP e, certamente, o perfil farmacológico da SFP é similar ao desses transtornos.<sup>17</sup> No estudo mencionado,<sup>18</sup> os participantes foram divididos em três grupos: 18 pacientes com pânico sintomáticos, 16 pacientes com pânico assintomáticos recebendo tratamento farmacológico, e 17 controles saudáveis. Durante toda a sessão experimental, a ansiedade subjetiva – medida pela escala Visual Análoga do Humor (EVAH) e pelo escore total da Escala de Sintomas Corporais (ESC) – foi maior nos pacientes sintomáticos que em controles, enquanto os pacientes assintomáticos obtiveram pontuação intermediária. As medidas do cortisol salivar obtidas em casa mostraram que o nível era maior às 9 h da manhã do que às 23 h em todos os grupos, indicando uma regulação circadiana normal do eixo HPA em pacientes de pânico. Da mesma forma, em todos os grupos, o nível de cortisol foi alto ao começo da sessão experimental e diminuiu após 70 min. Esta redução tem paralelo com a diminuição do fator de ansiedade EVAH e nos escores de ESC e parece refletir a habituação da ansiedade antecipatória inicial.

Da mesma forma, houve uma correlação positiva entre o nível inicial de cortisol e a ansiedade medida pelo EVAH nos três grupos, analisados em conjunto. A preparação e o ato de falar aumentaram o índice de ansiedade e os escores ESC aos níveis iniciais, mas não aumentaram o cortisol salivar medido durante 60 min, começando ao final da fala. Portanto, a SFP não parece ativar o eixo HPA, da mesma forma que os APs não ativam o HPA e ao contrário da ansiedade antecipatória.

### Ansiedade

Tanto o eixo HPA como o eixo simpático-adrenal são ativados pela ansiedade antecipatória.<sup>8</sup> Na ansiedade aguda, a ativação do eixo HPA é adaptativa, já que, entre outras coisas, os corticóides parecem reduzir o medo percebido, prejudicando a recuperação da memória de informações que eliciam emoção.<sup>19</sup> Na ansiedade crônica, no entanto, a ativação de longo prazo do eixo HPA pode se tornar prejudicial, já que os corticóides dificultam os mecanismos de resiliência no hipocampo, como discutido a seguir.

De acordo como Deakin e Graeff, um importante mecanismo para lidar com o estresse crônico é o desenvolvimento gradual de uma desconexão, como no esquecimento, entre o estressor e suas conseqüências comportamentais.<sup>4</sup> Isso permite que a pessoa funcione normalmente, apesar da presença de eventos irritativos dos quais não se pode fugir ou evitar. Da mesma forma que ocorre com a memória, acredita-se que o hipocampo cumpra um papel crítico no desenvolvimento da resiliência. A falha deste mecanismo levaria à depressão.

Evidências pré-clínicas demonstraram que os receptores de 5-HT<sub>1A</sub> no hipocampo facilitam o desenvolvimento da tolerância ao estresse crônico. Os corticóides diminuem a sensibilidade dos receptores de 5-HT<sub>1A</sub> no hipocampo, prejudicando o mecanismo de lidar com o estresse. No mesmo sentido, no transtorno depressivo maior, a regulação do feedback do nível do cortisol sanguíneo é prejudicada, resultando em altos níveis de cortisol circulante. Isso levaria à dessensibilização dos receptores de 5-HT<sub>1A</sub> no hipocampo, perpetuando a condição clínica. Um mecanismo-chave de ação dos agentes antidepressivos é o de melhorar a eficácia da neurotransmissão de 5-HT, o que ocorre após o tratamento crônico. No hipocampo, isso restauraria a capacidade de tolerar o estresse crônico (para revisões sobre esse tópico e referências originais, ver referências<sup>20-21</sup>).

### Conclusões

A ansiedade e o pânico parecem ser estados emocionais qualitativamente diferentes, que estão relacionados a dois tipos de reações de defesa à ameaça potencial e próxima, respectivamente. Igualmente, diferentes são as patologias relacionadas, TAG e TP, que diferem tanto em sua sintomatologia quanto na resposta à farmacoterapia, indicando, dessa forma, que sistemas neurobiológicos específicos estão envolvidos em cada transtorno. Em particular, essas condições promovem mobilizações diferentes dos hormônios do estresse, sendo que a ansiedade ativa tanto o eixo HPA como o simpático-adrenal, enquanto o AP causa uma grande ativação simpática, mas tem pequeno efeito no eixo HPA.

### Agradecimentos

Agradeço a Heloísa Graeff por suas valiosas sugestões em relação à linguagem e ao estilo.

## Referências

1. Blanchard DC, Blanchard RJ. Ethoexperimental approaches to the biology of emotion. *Annu Rev Psychol.* 1988;39(1):43-68.
2. Gray JA, McNaughton N. The neuropsychology of anxiety. 2nd edition. Oxford: Oxford University Press; 2000.
3. Graeff FG, Zangrossi Jr H. Animal models of anxiety disorders. In: D'haenen H, Den Boer JA, Westenberg H, Willner P, editors. *Textbook of biological psychiatry.* London: John Wiley & Sons; 2002. p. 879-93.
4. Deakin JFW, Graeff FG. 5-HT and mechanisms of defense. *J Psychopharmacol.* 1991;5:305-15.
5. Nutt DJ. Overview of diagnosis and drug treatments of anxiety disorders. *CNS Spectr.* 2005;10(1):49-56.
6. Selye H. A syndrome produced by diverse noxious agents. *Nature.* 1936;138(1):32.
7. Cannon WB. The emergency function of the adrenal medulla in pain and the major emotions. *Am J Physiol.* 1914;33(2):356-72.
8. Mason JW. A historical view of stress field. *J Hum Stress.* 1975;1:6-12.
9. Van de Kar LD, Blair ML. Forebrain pathways mediating stress-induced hormone secretion. *Front Neuroendocrinol.* 1999;20(1):1-48.
10. Graeff FG, Garcia-Leal C, Del-Ben CM, Guimaraes FS. Does the panic attack activate the hypothalamic-pituitary-adrenal axis? *An Acad Bras Cienc.* 2005;77(3):477-91.
11. McNally RJ, Lukach BM. Are panic attacks traumatic stressors? *Am J Psychiatry.* 1992;149(6):824-6.
12. Battaglia M, Bajo S, Strambi LF, Brambilla F, Castronovo C, Vanni G, Bellodi L. Physiological and behavioral responses to minor stressors in offspring of patients with panic disorder. *J Psychiatr Res.* 1997;31(3):365-76.
13. Stones A, Groome D, Perry D, Hucklebridge F, Evans P. The effect of stress on salivary cortisol in panic disorder patients. *J Affect Disord.* 1999;52(1-3):197-201.
14. Schreiber W, Lauer CJ, Krumrey K, Holsboer F, Krieg JC. Dysregulation of the hypothalamic pituitary-adrenocortical system in panic disorder. *Neuropsychopharmacology.* 1996;15(1):7-15.
15. van Duinen MA, Schruers KR, Maes M, Griez EJ. CO2 challenge induced HPA axis activation in panic. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2006;(1):1-8.
16. Coplan JD, Pine D, Papp L, Martinez J, Cooper T, Rosenblum LA, Gorman JM. Uncoupling of the noradrenergic-hypothalamic-pituitary-adrenal axis in panic disorder patients. *Neuropsychopharmacology.* 1995;13(1):65-73.
17. Graeff FG, Parente A, Del-Ben CM, Guimarães FS. Pharmacology of human experimental anxiety. *Braz J Med Biol Res.* 2003;36(4):421-32.
18. Garcia-Leal C, Parente AC, Del-Ben CM, Guimaraes FS, Moreira AC, Elias LL, Graeff FG. Anxiety and salivary cortisol in symptomatic and nonsymptomatic panic patients and healthy volunteers performing simulated public speaking. *Psychiatry Res.* 2005;133:(2-3)239-52.
19. Soravia LM, Heinrichs M, Aerni A, Maroni C, Schelling G, Ehlert U, Roozendaal B, de Quervain DJ. Glucocorticoids reduce phobic fear in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(14):5585-90.
20. Graeff FG, Guimaraes FS, De Andrade TG, Deakin JF. Role of 5-HT in stress, anxiety and depression. *Pharmacol Biochem Behav.* 1996;54(1):129-41.
21. Guimaraes FS, Del Bel EA, Padovan CM, Netto SM, de Almeida RT. Hippocampal 5-HT receptors and consolidation of stressful memories. *Behav Brain Res.* 1993;58(1-2):133-9.