

Neuroanatomia do transtorno de pânico

Marco Andre Mezzasalma^I; Alexandre M Valença^I; Fabiana L Lopes^I; Isabella Nascimento^I; Walter A Zin^{II}; Antonio E Nardi^I

^ILaboratório de Pânico e Respiração. Instituto de Psiquiatria – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil

^{II}Laboratório de Fisiologia Respiratória. Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil

[Endereço para correspondência](#)

RESUMO

OBJETIVOS: O Transtorno de Pânico (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.

MÉTODOS: Os autores realizam uma revisão da literatura sobre neurobiologia e neuroanatomia do TP.

RESULTADOS: 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 substância cinzenta periaquedutal, o locus ceruleus 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.

CONCLUSÃO: Esta rede de medo pode permitir que novos avanços e estudos utilizando técnicas de neuroimagem e/ou psicofármacos possam auxiliar na maior elucidação da circuitos cerebrais do TP.

Descritores: Neurobiologia; Transtorno de pânico; Neuroanatomia; Medo; Ansiedade; Condicionamento (psicologia)

Introdução

O Transtorno de Pânico (TP) 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-IV¹ 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 sufocando, medo de morrer ou de perder o controle, entre outros.

Em 1989, Gorman et al² elaboraram uma hipótese neuroanatômica para o TP com o objetivo de explicar como duas terapias diferentes – psicofarmacoterapia e psicoterapia cognitivo-comportamental – eram eficazes no seu tratamento. Esta teoria postulava que o AP se originava de pontos no tronco cerebral que compreendem a transmissão serotoninérgica, noradrenérgica e o controle respiratório; que a ansiedade antecipatória surgia após a ativação de estruturas do sistema límbico; e, finalmente, que a esquiva fóbica era decorrente da ativação pré-cortical. Esta hipótese, então, explicava que a medicação atuava através da normalização da atividade do tronco cerebral em pacientes com TP, enquanto a terapia cognitivo-comportamental trabalharia no córtex.

Os psicofármacos – especialmente aqueles que afetam a neurotransmissão serotoninérgica³ – e a terapia cognitivo-comportamental⁴ são realmente eficazes no tratamento de pacientes com TP. As teorias que postulam alterações na reatividade respiratória⁵⁻⁶ e cardiovascular,⁷ e que assim implicam em um comprometimento do tronco cerebral, também foram reforçadas.

Recentes estudos feitos em pesquisas básicas e pré-clínicas realizaram o mapeamento da base neuroanatômica do medo e estes achados devem ser correlacionados com as hipóteses anteriormente descritas. O resultado desta correlação propõe que o TP pode compreender as mesmas vias envolvidas no medo condicionado em animais, incluindo o núcleo central da

amígdala e suas projeções aferentes e eferentes, bem como o sistema septohipocampal e o córtex do cíngulo.

Nosso objetivo é realizar uma atualização da neurobiologia do transtorno de pânico com base na hipótese neuroanatômica apresentada por Gorman et al,² correlacionando-a com os estudos que foram realizados desde então em pesquisas pré-clínicas e da área básica, principalmente nas áreas do medo e da esquivia.

Neuroanatomia do medo

Um dos maiores desafios da psiquiatria moderna consiste no uso de informações avançadas de pesquisas pré-clínicas da neurociência básica. Avanços foram obtidos no desenvolvimento de modelos animais de estados emocionais e comportamentais, mas não é fácil compreender de que modo um animal, incapaz de expressar verbalmente seu estado emocional, pode refletir de forma significativa a psicopatologia humana. Isto pode ser uma limitação quando tentamos conceber um modelo animal para avaliação de depressão ou de psicoses, que dependem da capacidade do paciente de nos informar verbalmente os sintomas necessários ao diagnóstico.

Modelos animais podem ser utilizados para estudo da ansiedade em seres humanos. Os comportamentos de medo, fuga, esquivia e respostas semelhantes ao AP ocorrem em toda a filogenia animal. É praticamente intuitivo 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 esquivia 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. A incapacidade dos animais de fornecer informações verbais do ponto de vista subjetivo é outra importante limitação ao estudo do medo. Além disso, alguns autores postulam que os modelos de medo animal não refletem estados ansiosos, como Klein,⁸ que descreve as diferenças biológicas entre medo e as manifestações dos transtornos de ansiedade em seres humanos.

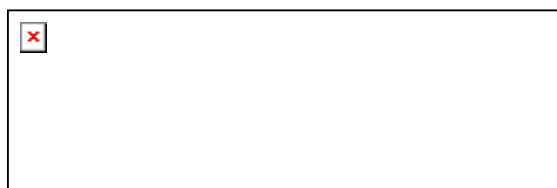
Mesmo assim, existem aspectos do medo condicionado em animais que fazem com que sua analogia aos APs seja praticamente irresistível. A análise da neuroanatomia do medo condicionado em odores e outros animais pode nos fornecer dados importantes e podem servir como base para o estudo em pacientes com TP.

O paradigma do medo condicionado usado em estudos neurobiológicos se origina do trabalho de Pavlov.⁹ 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 à exposição ao estímulo condicionado com a mesma resposta autonômica e comportamental que ao estímulo não-condicionado, mesmo que este não esteja presente.

A rede central do medo

Atualmente, conseguimos uma maior elucidação dos neurotransmissores e das vias cerebrais necessárias para a aquisição do medo condicionado (vide [Figura 1](#)). A informação sensorial para o estímulo condicionado atravessa o tálamo anterior até o núcleo lateral da amígdala, sendo, então, transferido para o núcleo central da amígdala.¹⁰ O núcleo central da amígdala atua como ponto central para disseminação de informações, que então coordenam as respostas autonômicas e comportamentais.¹¹⁻¹² Nos trabalhos pré-clínicos, projeções da amígdala foram identificadas e relacionadas com estas respostas. Vias eferentes do núcleo central da amígdala possuem diferentes destinos: o núcleo parabraquial, produzindo aumento no ritmo respiratório;¹³ o núcleo lateral do hipotálamo, ativando o sistema nervoso

simpático e causando ativação autonômica e descarga simpática;¹⁴ o *locus ceruleus*, resultando em um aumento da liberação de norepinefrina com conseqüente aumento na pressão arterial, freqüência cardíaca e resposta comportamental ao medo;¹⁵ o núcleo paraventricular do hipotálamo, causando aumento na liberação de adrenocorticóides;¹⁶ e a substância cinzenta periaquedutal, responsável por respostas comportamentais adicionais, incluindo comportamentos de defesa e paralisia postural, que podem ser o equivalente animal da evitação fóbica.¹⁷ As respostas autonômicas, neuroendócrinas e comportamentais que ocorrem durante os APs são incrivelmente semelhantes aos sintomas que ocorrem nos animais como resultado da atividade nestas regiões cerebrais frente ao estímulo condicionado. Apesar da sobreposição entre as conseqüências da estimulação das estruturas do tronco cerebral pelo núcleo central da amígdala e os eventos biológicos que ocorrem durante o AP em humanos ser sugestiva, ela não considera as importantes conexões recíprocas entre a amígdala e o tálamo sensorial, córtex pré-frontal, ínsula e o córtex somatosensorial primário.¹⁸ Deste modo, a amígdala recebe informações sensoriais diretamente das estruturas do tronco cerebral e do tálamo sensorial, permitindo, com isso, uma rápida resposta a estímulos potencialmente perigosos; mas também recebe aferências de regiões corticais responsáveis pelo processamento e avaliação da informação sensorial. 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.



No entanto, devemos levar em consideração a freqüência com que os pacientes com TP realmente demonstram ativação neuroendócrina e autonômica durante os APs. Os estudos realizados nesta área são incompletos e, por vezes, contraditórios. Por exemplo, alguns estudos de monitoramento ambulatorial demonstram que há um aumento na freqüência cardíaca¹⁹ e respiratória²⁰ durante APs ocorridos espontaneamente. Apesar de pacientes com TP responderem à inalação de CO₂ com mais ansiedade, APs e aumento da freqüência respiratória do que voluntários normais ou pacientes com outros transtornos psiquiátricos,^{5,21-22} os estudos que foram realizados medindo a proporção da mudança na ventilação em relação à mudança na concentração final de CO₂ – que é a medida mais sensível de resposta fisiológica ao CO₂ –, encontraram resultados conflitantes.²³ Apesar de alguns pesquisadores terem encontrado evidências de hipersensibilidade ao CO₂, outros encontraram resultados nos quais os pacientes com TP apresentam variações normais desta medida. A elevação do cortisol em pacientes com TP é observada com confiabilidade durante a antecipação de APs,²⁴ mas não durante o AP.²⁵ Analisando todas estas evidências, podemos concluir que nem todos os APs apresentam ativação neuroendócrina e autonômica.

Esta conclusão nos permite, então, analisar que, se os APs fossem o resultado direto de uma alteração do controle autonômico no tronco cerebral, teríamos que observar a ativação neuroendócrina e autonômica em todos. Assim sendo, a ativação do tronco cerebral seria, provavelmente, uma manifestação da atividade de outra área do cérebro. O achado das

pesquisas pré-clínicas de que a atividade do núcleo central da amígdala inicia a estimulação de todos os centros relevantes do tronco cerebral e de que a manipulação de projeções específicas do núcleo central da amígdala para neurônios do tronco cerebral interfere seletivamente com as respostas autonômicas reforça este conceito.

Outro achado que torna a contradizer a idéia de que existe uma anormalidade específica no controle autonômico do tronco cerebral no TP é a diversidade de agentes com propriedades biológicas distintas que produzem APs em pacientes com TP, mas não em indivíduos normais ou pacientes com outros transtornos psiquiátricos. A lista desses agentes é grande e parece aumentar com o tempo, incluindo lactato de sódio,²⁶ CO₂,^{22,27-28} ioimbina,²⁹ noradrenalina,³⁰ adrenalina,³¹ dentre outros. Com base na diversidade destas substâncias, é difícil concluir qual núcleo anômalo do tronco cerebral poderia ser especificamente ativado. Não podemos deixar de levar em consideração os trabalhos de McNaughton,³² Gray,³³ Ledoux,³⁴⁻³⁵ Deakin,³⁶ Graeff³⁷⁻³⁹ e Blanchard & Blanchard⁴⁰⁻⁴¹ em modelos animais da organização neural de mecanismos de defesa e organizados em conceitos como distância e direção de defesa. De modo sintético, podemos dizer que os níveis neurais mais inferiores do sistema (especialmente a substância cinzenta periaquedutal) 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 esquiva 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. O modelo elaborado por Gray³² sugere que a transmissão colinérgica ocorra do septo em direção ao hipocampo, enquanto dados de Degroot & Treit⁴² sugerem que a transmissão colinérgica proceda do hipocampo para o septo. Este e outros achados não inviabilizam o modelo de Gray, mas reforçam o papel do septo medial no controle da ansiedade.

Os achados pré-clínicos e clínicos são compatíveis com a hipótese de Deakin & Graeff³⁶ de que diferentes neurotransmissores e moduladores possuem efeitos distintos e opostos na modulação de variados tipos de ansiedade em diferentes regiões cerebrais. Os padrões opostos de resposta, observados com o uso de agonistas e antagonistas de receptores serotoninérgicos em diferentes modelos, não são mutuamente excludentes, mas, ao invés disso, sugerem que os subtipos de receptores serotoninérgicos exercem uma elaborada forma de controle de diferentes tipos de ansiedade. Com base neste complexo mecanismo neural de ansiedade, a serotonina poderia facilitar ou inibir distintos tipos de medo em diferentes regiões cerebrais.

Conclusão

O AP se origina de uma rede de medo com sua sensibilidade alterada, incluindo nesta rede 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; como todos esses agentes produzem agudamente sensações físicas incômodas, a hipótese é 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 ceruleus*, 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 esquia 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.

Referências

1. American Psychiatric Association. (DSM-IV Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington (DC): American Psychological Association 1994.
2. Gorman JM, Liebowitz MR, Fyer AJ, Stein J. A neuroanatomical hypothesis for panic disorder. *Am J Psychiatry*. 1989;146(2):148-61. Comment in: *Am J Psychiatry*. 1990;147(1):126-7.
3. Kent JM, Coplan JD, Gorman JM. Clinical utility of the selective serotonin reuptake inhibitors in the spectrum of anxiety. *Biol Psychiatry*. 1998;44(9):812-24.
4. Welkowitz LA, Papp LA, Cloitre M, Liebowitz MR, Martin LY, Gorman JM. Cognitive-behavior therapy for panic disorder delivered by psychopharmacologically oriented clinicians. *J Nerv Ment Dis*. 1991;179(8):473-7.
5. Papp LA, Martinez JM, Klein DF, Coplan JD, Norman RG, Cole R, et al. Respiratory psychophysiology of panic disorder: three respiratory challenges in 98 subjects. *Am J Psychiatry*. 1997;154(11):1557-65. Comment in: *Am J Psychiatry*. 1999;156(4):667-8.
6. Valenca AM, Nardi AE, Nascimento I, Zin WA, Lopes FL, Mezzasalma MA, et al. Early carbon dioxide challenge test may predict clinical response in panic disorder. *Psychiatry Res*. 2002;112(3):269-72.
7. Yeragani VK, Pohl R, Berger R, Balon R, Ramesh C, Glitz D, et al. Decreased heart rate variability in panic disorder patients: a study of power-spectral analysis of heart rate. *Psychiatry Res*. 1993;46(1):89-103.
8. Klein DF. False suffocation alarms, spontaneous panics, and related conditions: an integrative hypothesis. *Arch Gen Psychiatry*. 1993;50(4):306-17. Comment in: *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51(6):505-6.
9. Pavlov IP. Conditioned reflexes: an investigation of the physiological activity of the cerebral cortex (1927). Edited by Anrep GV. New York: Boyer; 1960.
10. LeDoux JE, Cicchetti P, Xagoraris A, Romanski LM. The lateral amygdaloid nucleus: sensory interface of the amygdala in fear conditioning. *J Neurosci*. 1990;10(4):1062-9.
11. LeDoux JE, Iwata J, Cicchetti P, Reis DJ. Different projections of the central amygdaloid nucleus mediate autonomic and behavioral correlates of conditioned fear. *J Neurosci*. 1988;8(7):2517-9.
12. Davis M. The role of the amygdala in fear and anxiety. *Annu Rev Neurosci*. 1992;15:353-75.
13. Takeuchi Y, McLean JH, Hopkins DA. Reciprocal connections between the amygdala and parabrachial nuclei: ultrastructural demonstration by degeneration and axonal transport of horseradish peroxidase in the cat. *Brain Res*. 1982;239(2):583-8.
14. Price JL, Amaral DG. An autoradiographic study of the projections of the central nucleus of the monkey amygdala. *J Neurosci*. 1981;1(11):1242-59.
15. Cedarbaum JM, Aghajanian GK. Afferent projections to the rat locus coeruleus as determined by a retrograde tracing technique. *J Comp Neurol*. 1978;178(1):1-16.
16. Dunn JD, Whitener J. Plasma corticosterone responses to electrical stimulation of the amygdaloid complex: cytoarchitectural specificity. *Neuroendocrinology*. 1986;42(3):211-7.
17. De Oca BM, DeCola JP, Maren S, Fanselow MS. Distinct regions of the periaqueductal gray are involved in the acquisition and expression of defensive responses. *J Neurosci*. 1998;18(9):3426-32.

18. de Olmos J. Amygdaloid nuclear gray complex. In: Paxinos G, editor. The human nervous system.. San Diego: Academic Press; 1990. p. 583-710.
19. Freedman RR, Ianni P, Etedgui E, Puthzhath N. Ambulatory monitoring of panic disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1985;42(3):244-8.
20. Martinez JM, Papp LA, Coplan JD, Anderson DE, Mueller CM, Klein DF, et al. Ambulatory monitoring of respiration in anxiety. *Anxiety*. 1996;2(6):296-302.
21. Gorman JM, Papp LA, Coplan JD, Martinez JM, Lennon S, Goetz RR, et al. Anxiogenic effects of CO₂ and hyperventilation in patients with panic disorder. *Am J Psychiatry*. 1994;151(4):547-53.
22. Valença AM, Nardi AE, Nascimento I, Mezzasalma MA, Lopes FL, Zin WA. Carbon dioxide-induced panic attacks: clinical-phenomenologic study. *Rev Bras Psiquiatr*. 2001;23(1):1-20.
23. Papp LA, Klein DF, Gorman JM. Carbon dioxide hypersensitivity, hyperventilation, and panic disorder. *Am J Psychiatry*. 1993;150(8):1149-57.
24. Coplan JD, Goetz R, Klein DF, Papp LA, Fyer AJ, Liebowitz MR, et al. Plasma cortisol concentrations preceding lactate-induced panic: psychological, biochemical, and physiological correlates. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55(2):130-6.
25. Woods SW, Charney DS, McPherson CA, Gradman AH, Heninger GR. Situational panic attacks: behavioral, physiologic, and biochemical characterization. *Arch Gen Psychiatry*. 1987;44(4):365-75.
26. Liebowitz MR, Gorman JM, Fyer AJ, Levitt M, Dillon D, Levy G, et al. Lactate provocation of panic attacks, II: Biochemical and physiological findings. *Arch Gen Psychiatry*. 1985;42(7):709-19.
27. Gorman JM, Fyer MR, Goetz R, Askanazi J, Liebowitz MR, Fyer AJ, et al. Ventilatory physiology of patients with panic disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45(1):31-9.
28. Nardi AE, Valença AM, Nascimento I, Mezzasalma MA, Zin W. Panic disorder and hyperventilation. *Arq Neuropsiquiatr*. 1999;57(4):932-6.
29. Charney DS, Woods SW, Goodman WK, Heninger G. Neurobiological mechanisms of panic anxiety: biochemical and behavioral correlates of yohimbine-induced panic attacks. *Am J Psychiatry*. 1987;144(8):1030-6.
30. Pyke RE, Greenberg HS. Norepinephrine challenges in panic patients. *J Clin Psychopharmacol*. 1986;6(5):279-85.
31. Veltman DJ, Van Zijderveld GA, Van Dyck R. Epinephrine infusions in panic disorder: a double-blind placebo-controlled study. *J Affect Disord*. 1996;39(2):133-40.
32. Gray JA, McNaughton N. The neuropsychology of anxiety: an enquiry into the functions of the septo-hipocampal system. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2000.
33. McNaughton N, Gray JA. Anxiolytic action on the behavioral inhibition system implies multiple types of arousal contribute to anxiety. *J Affect Disord*. 2000;61(3):161-76.
34. LeDoux JE. Emotion and the amygdala. In: Aggleton JP, editor. The amygdala: neurobiological aspects of emotion, memory and mental dysfunction. John Wiley & Sons; 1992. p. 339-51.
35. LeDoux JE. Emotion, memory and the brain. *Sci Am*. 1994;270(6):50-7.
36. Deakin JFW, Graeff FG. 5-HT and mechanisms of defense. *J Psychopharmacol*. 1991;5:305-15.
37. Graeff FG. Neuroanatomy and neurotransmitter regulation of defensive behaviors and related emotions in mammals. *Braz J Med Biol Res*. 1994;27(4):811-29.
38. 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.
39. Graeff FG. Neurotransmitters in the dorsal periaqueductal gray and animal models of panic anxiety. In: Briley M, File SE, editors. New concepts in anxiety. London: MacMillan ; 1991. p. 288-312.
40. Blanchard RJ, Blanchard DC. Antipredator defensive behaviors in a visible burrow system. *J Comp Psychol*. 1989;103(1):70-82.

41. Blanchard RJ, Blanchard DC. Anti-predator defense as models of animal fear and anxiety. In: Brain PF, Parmigiani S, Blanchard RJ, Mainardi D, editors. Fear and defence. New York: Church and Harwood Academic; 1990. p. 89-108.
42. Degroot A, Treit D. Septal GABAergic and hippocampal cholinergic systems interact in



the modulation of anxiety. Neuroscience. 2003;117(2):493-501.

[txt](#) **Endereço para correspondência**

Marco A Mezzasalma
Laboratório de Pânico e Respiração
Universidade Federal do Rio de Janeiro
R. Visconde de Pirajá, 407 / 702
22410-003 Rio de Janeiro, RJ, Brasil
Tel.: (55 21) 2521-6147
Fax. (55 21) 2523-6839
E-mail: aenardi@novanet.com.br