

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO

Curso de Biomedicina

Laura Leal Pettine

**A RESSONÂNCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL E SUA
CONTRIBUIÇÃO NO ESTUDO DO TRANSTORNO DE PÂNICO**

São Paulo

2019

Laura Leal Pettine

**A RESSONÂNCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL E SUA
CONTRIBUIÇÃO NO ESTUDO DO TRANSTORNO DE PÂNICO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao curso de Biomedicina do Centro
Universitário São Camilo, orientado pela
Profa. Dra. Cristiane Regina Ruiz, como
requisito parcial para obtenção do título de
Bacharel em Biomedicina.

São Paulo

2019

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Padre Inocente Radrizzani

Pettine, Laura Leal

A ressonância magnética funcional e sua contribuição no estudo do transtorno de pânico / Laura Leal Pettine. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2019.

51 p.

Orientação de Cristiane Regina Ruiz.

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina (Graduação), Centro Universitário São Camilo, 2019.

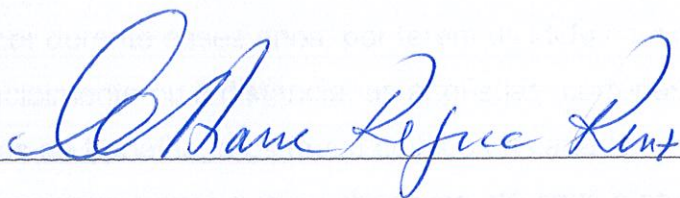
1. Imagem por ressonância magnética 2. Neuroimagem 3. Transtorno de pânico I. Ruiz, Cristiane Regina II. Centro Universitário São Camilo III. Título

CDD: 616.07548

Laura Leal Pettine

**A RESSONÂNCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL E SUA
CONTRIBUIÇÃO NO ESTUDO DO TRANSTORNO DE PÂNICO**

São Paulo, 21 de maio de 2019

A handwritten signature in blue ink, reading "Dra. Cristiane Regina Ruiz", is written over a horizontal line.

Professor Orientador (Dra. Cristiane Regina Ruiz)

Professor Examinador (Dra. Beatriz Xylaras)

Agradecimentos

Agradeço a Deus por ter iluminado meu caminho durante estes quatro anos de curso, onde passei por momentos de muita alegria, mas também de muita aflição, cobranças pessoais para obter boas notas, sempre em busca de me superar e entregar o melhor de mim, com a meta de alcançar meus objetivos. Ele me deu a força necessária para ir à luta e não desistir independentemente das dificuldades e do quanto pudesse parecer impossível. Agradeço a todos os meus familiares, especialmente aos meus pais, José Ricardo Pettine e Dione Leal, e ao meu irmão Antonio Leal Pettine, por nunca duvidarem da minha capacidade, mesmo quando nem eu acreditava mais, e por todo apoio, preocupação, amor e carinho de sempre. Por terem me guiado com a sua experiência de vida e por todos os conselhos valiosos. Agradeço ao meu namorado, amor de toda a minha vida, Elias Ezequiel Diniz, que me ajudou a manter o foco e a disciplina necessária para concluir este trabalho, sempre muito paciente, escutava minhas inseguranças e me manteve calma e centrada para finalizar este trabalho com toda minha dedicação. Obrigada por ser exatamente o que eu sempre sonhei, por estar ao meu lado, e por todo apoio, amor e companheirismo que só você consegue me proporcionar. Esta é só mais uma etapa que iremos concluir lado a lado. Agradeço a todos os meus amigos de longa data, e também aos que tive o prazer de conhecer durante esses anos, por terem dividido comigo todos os momentos, presencialmente ou à distância, as angústias, correrias, períodos de prova, entregas de trabalho, e os frutos colhidos a cada final de semestre. Todos vocês foram essenciais para que eu chegasse até aqui, e conquistasse meu diploma. Muito Obrigada.

Que todos os nossos esforços estejam
sempre focados no desafio à impossibilidade. Todas
as grandes conquistas humanas vieram daquilo que
parecia impossível. (Charles Chaplin)

PETTINE, Laura Leal. **A ressonância magnética funcional e sua contribuição no estudo do transtorno de pânico**. 2019. 51f (Bacharel em Biomedicina) – Centro Universitário São Camilo, São Paulo 2019.

A característica principal do transtorno de pânico é a presença de ataques de ansiedade intensa, constante e inesperadas. O transtorno é composto por um quadro de início agudo, com sensação súbita de terror, associada a sintomas como: taquicardia, asfixia, vertigem, sudorese, tremores, náuseas, desrealização, parestesias, medo intenso de morrer, ficar louco ou perder o controle. O indivíduo desenvolve a preocupação constante de ter um novo ataque, surgindo um estado de ansiedade crônico antecipatório. Os ataques de pânico estão entre os diagnósticos mais frequentes que levam um paciente a procurar atendimento de emergência. Este transtorno acomete com frequência as mulheres, e a incidência é maior entre a puberdade e os 35 anos. O tratamento antecipado é essencial para reduzir as consequências físicas e sociais, e o manejo adequado dos ataques de pânico iniciais pode prevenir o agravamento para um quadro crônico. Por meio do levantamento bibliográfico de pesquisas que avaliaram o transtorno de pânico utilizando a ressonância magnética funcional, foi possível demonstrar as principais contribuições deste método na avaliação das áreas corticais afetadas. No que diz respeito à pesquisa neurobiológica sobre o transtorno de pânico, o enfoque tem sido dado para esclarecer o chamado “neurocircuito” do medo, uma rede neural complexa que envolve diferentes estruturas cerebrais, incluindo estruturas subcorticais e a amígdala e ínsula, por exemplo. A metodologia utilizada para o desenvolvimento do trabalho foi de revisão bibliográfica, utilizando pesquisas para obtenção de informações gerais sobre o transtorno e pesquisas em ressonância magnética funcional. Houve um grande crescimento nos últimos anos em estudos sobre distúrbios de ansiedade aplicando a neuroimagem. A ressonância magnética funcional forneceu grandes contribuições para o campo da neurociência, na busca de evidenciar diversas questões relacionadas aos circuitos neurais, especialmente aquelas relacionadas ao medo e a ansiedade. Este método de imagem aumenta a compreensão sobre o funcionamento cerebral e tem inúmeras aplicações clínicas, entre elas: avaliação de AVC, epilepsia, dor e problemas de comportamento como o transtorno de pânico. Esta técnica fornece uma resolução anatômica que distingue entre estruturas pequenas e profundas, sendo muitíssimo adequada para a avaliação neurológica de distúrbios psiquiátricos. Os estudos funcionais permitem a avaliação do funcionamento do cérebro em resposta a diferentes estímulos sensoriais e durante tarefas cognitivas e afetivas, utilizando o contraste fisiológico proporcionado pelo nível de oxigenação no sangue, razões por qual esta técnica tem sido amplamente utilizada em estudos recentes.

Palavras-chave: Imagem por ressonância magnética. Neuroimagem. Transtorno de pânico. Ressonância magnética funcional.

PETTINE, Laura Leal. **Functional magnetic resonance imaging and its contribution to the study of panic disorder**. 2019. 51f (Bachelor in Biomedicine) – Centro Universitário São Camilo, São Paulo 2019.

The main characteristic of panic disorder is the presence of intense, constant and unexpected anxiety attacks. The disorder consists of an acute onset, with a sudden sensation of terror, associated with symptoms such as: tachycardia, asphyxia, vertigo, sweating, tremors, nausea, derealization, paresthesias, intense fear of dying, going crazy or losing control. The individual develops the constant concern of having a new attack, a situation of anticipatory chronic anxiety arises. Panic attacks are among the most frequent diagnoses that lead a patient to seek emergency care. This disorder often affects women, and the incidence is highest between puberty and 35 years. Early treatment is essential to reduce physical and social consequences, and proper management of early panic attacks can prevent worsening to a chronic condition. Through the bibliographic survey of researches that evaluated the panic disorder using the functional magnetic resonance, it was possible to demonstrate the main contributions of this method in the evaluation of the cortical areas affected. Regarding neurobiological research on panic disorder, the focus has been given to clarify the so-called "neurocircuit" of fear, a complex neural network involving different brain structures, including subcortical structures and the amygdala and insula, for example. The methodology used for the development of the work was a bibliographical review, using research to obtain general information about the disorder and research on functional magnetic resonance imaging. There has been great growth in recent years in studies on anxiety disorders applying neuroimaging. Functional magnetic resonance provided great contributions to the field of neuroscience, in the search to highlight several issues related to neural circuits, especially those related to fear and anxiety. This imaging method increases understanding about brain functioning and has numerous clinical applications, among them: stroke assessment, epilepsy, pain, and behavior problems such as panic disorder. This technique provides an anatomical resolution that distinguishes between small and deep structures and is highly suitable for the neurological evaluation of psychiatric disorders. Functional studies allow the evaluation of brain functioning in response to different sensory stimuli and during cognitive and affective tasks using the physiological contrast provided by the level of oxygenation in the blood, which is why this technique has been widely used in recent studies.

Keywords: Magnetic resonance imaging. Neuroimaging. Panic disorder. Functional magnetic resonance.

Lista de Figuras

Figura 1 – Circuito do medo e sistema límbico.....	28
Figura 2 - Visualização da conectividade amígdalar.....	35
Figura 3 - Visualização da conectividade dACC à esquerda.....	35
Figura 4 - Conectividade dACC à direita.....	36
Figura 5 - Apresentação das palavras de caráter emocional criado para realização do paradigma.....	37
Figura 6 - Principais resultados em pacientes comparados com controles em relação ao paradigma realizado na varredura pré-tratamento.....	38
Figura 7 – Paradigma utilizado para a realização da RM funcional.....	39
Figura 8 - Resultados para o paciente A.....	41
Figura 9 - A metade superior exibe o curso do experimento e a ansiedade vivenciada de acordo com o relato verbal, até que o exame foi interrompido pelo paciente A.....	42
Figura 10 - Estrutura do paradigma e curso da ativação da amígdala demonstrado pelo gráfico.....	44

Lista de Siglas

RMf	Ressonância Magnética Funcional
CID	Classificação Internacional de Doenças
OMS	Organização Mundial de Saúde
DSM	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
NCA	Núcleo Central da Amígdala
PET	Tomografia por emissão de pósitrons
BOLD	Contraste dependente do nível de oxigenação do sangue

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVOS	15
3 METODOLOGIA.	16
4 DESENVOLVIMENTO	17
4.1. A definição do transtorno de pânico e seus sintomas	17
4.2. Aspectos epidemiológicos do transtorno de pânico	20
4.3. Aspectos anatomofuncionais do transtorno de pânico	22
4.4. A utilidade da Ressonância Magnética funcional e sua aplicação em transtornos mentais	29
4.5. Estudos que utilizaram a Ressonância Magnética Funcional para a investigação do transtorno de pânico.....	34
5 DISCUSSÃO.....	45
6 CONCLUSÃO.....	47
REFERÊNCIAS	

1 INTRODUÇÃO

O transtorno de pânico é caracterizado pela presença de ataques recorrentes, que consistem em uma sensação de medo ou mal-estar intenso, acompanhada de sintomas físicos e mentais que podem ter início abrupto, alcançando sua máxima intensidade em até 10 minutos. Estes ataques trazem preocupações persistentes, e também modificações importantes no comportamento do indivíduo relacionado à possibilidade de novos episódios (SALUM; BLAYA; MANFRO, 2009).

O alerta, a vigilância e a preparação física aumentam a possibilidade de sobrevivência em situações perigosas através do sentimento de ansiedade, podendo ser extremamente adaptativa e benéfica. Quando ela permanece além do risco real, ou quando provoca uma resposta exacerbada mediante a possível ameaça, pode gerar angústia e levar a um quadro incapacitante (KANDEL et al., 2014).

Os pacientes com transtorno de pânico têm alta sensibilidade aos sintomas, antecipando desta forma os ataques. Consequentemente, a intervenção terapêutica envolve a alteração da interpretação cognitiva do paciente às experiências que produzem ansiedade, assim como a prevenção das crises (HAUSER, 2015).

As crises podem ocorrer em qualquer local e hora, inclusive durante o sono, sendo forma espontânea, ou seja, geralmente não é possível identificar um fator desencadeante. Os episódios são muito aversivos e repetitivos ao aleatório, levando a uma das primeiras consequências ao longo prazo das crises não tratadas: a ansiedade antecipatória associada ao receio de novos ataques (BERNIK; SANTOS; LOTUFO NETO, 2007).

Na população em geral, a estimativa de duração para a doença é de 12 meses nos Estados Unidos e em vários países europeus, e acomete de 2 a 3% os adultos e adolescentes. Nos Estados Unidos, taxas significativamente mais baixas de transtorno de pânico são relatadas entre latinos, afro-americanos, negros caribenhos e asiáticos americanos em comparação com brancos não

latinos (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

Estimativas mais baixas foram relatadas para países asiáticos, africanos e latino-americanos, variando de 0,1 a 0,8%. Indivíduos do sexo feminino são afetados com mais frequência do que os do sexo masculino, em proporção de 2:1 (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

Alguns autores associaram experiências traumáticas na infância com o desenvolvimento do transtorno de pânico na idade adulta. Eventos estressantes na vida adulta também influenciam no desenvolvimento da doença, sendo que cerca de 80% dos pacientes relataram episódios de estresse nos 12 meses que precederam o início do transtorno (SALUM; BLAYA; MANFRO, 2009).

A ocorrência de crises de pânico parece depender de certo limiar biológico, que está sujeito a fatores genéticos e ambientais ligados ao estilo de vida do indivíduo, como por exemplo, níveis de estresse elevados, uso e abuso de cafeína e outros psicoestimulantes. (BERNIK; SANTOS; LOTUFO NETO, 2007)

Transtornos de ansiedade como o pânico, podem aparecer em muitos membros da mesma família. Parentes de primeiro grau de indivíduos com a doença possuem maior risco de apresentar o quadro do que a população em geral. (KANDEL et al., 2014)

De todos os transtornos de ansiedade, o pânico foi o mais estudado nos últimos 25 anos. No entanto, ainda existem lacunas importantes em termos de diagnóstico e classificação, etiologia e tratamento desta condição clínica (SALUM; BLAYA; MANFRO, 2009).

A neuroimagem ajuda a elucidar o processo biológico que ocorre em regiões do cérebro com relação a processos psicológicos manifestados em desordens psiquiátricas (FERRARI et al., 2008).

A ressonância magnética funcional mostra mudanças em tempo real no funcionamento do cérebro durante tarefas cognitivas e comportamentais não invasivas, permitindo a identificação de regiões cerebrais que medeiam os transtornos estudados no momento em que ocorrem (DIAS et al., 2011).

A aquisição de imagens por ressonância magnética funcional (RMf) consiste em uma técnica rápida de ressonância magnética que obtém imagens cerebrais durante blocos de atividade ou estimulação, e em repouso. As imagens obtidas são então subtraídas das imagens em repouso, demonstrando a atividade funcional do cérebro como resultado do aumento do fluxo sanguíneo no córtex ativado. No começo do emprego desta técnica a visualização do fluxo sanguíneo era feita com o uso de contraste. Porém, mais recentemente, o sangue tem sido utilizado como um contraste interno natural (WESTBROOK; TALBOT; ROTH, 2013).

O método de ressonância magnética funcional forneceu grandes contribuições para o campo da neurociência, na busca de evidenciar diversas questões relacionadas aos circuitos neurais, especialmente aquelas relacionadas ao medo e à ansiedade, sendo um deles o transtorno de pânico (DIAS et al., 2011).

2 OBJETIVOS

Por meio da análise dos resultados de pesquisas que avaliaram o transtorno de pânico utilizando a ressonância magnética funcional (RMf), pretendemos demonstrar as principais contribuições deste método na avaliação das áreas corticais envolvidas nesta condição.

3 METODOLOGIA

O trabalho foi desenvolvido em formato de revisão bibliográfica, através de consulta aos livros disponibilizados pela Biblioteca Padre Inocente Radrizzani, do Centro Universitário São Camilo Campus Ipiranga, além de artigos científicos disponibilizados nas bases de dados Bireme, PubMed e revista eletrônica SciELO, utilizando as palavras chaves em inglês e português, como: Panic Disorder; Functional MRI Anxiety; Ressonância Magnética funcional (fMRI); Transtorno do pânico e o operador booleano AND. Informações gerais foram pesquisadas a partir de 2007 e pesquisas em Ressonância Magnética Funcional a partir de 2010.

4 DESENVOLVIMENTO

4.1. A definição do transtorno de pânico e seus sintomas

De acordo com a Classificação Internacional de Doenças (CID), na CID-10, estabelecida em conjunto pela Organização Mundial Da Saúde (OMS) em 1996, as características essenciais da doença são: ataques recorrentes de ansiedade grave, que não ocorrem exclusivamente em situações ou em circunstâncias específicas, podendo ser imprevisíveis. Estes ataques de ansiedade extrema podem ocorrer também em situações determinadas. Como em outros transtornos ansiosos, os sintomas principais incluem a ocorrência repentina de palpitação e dores torácicas, sensações de asfixia, tonturas e sentimentos de irreabilidade (despersonalização ou desrealização). Taquicardia, sensação de falta de ar e de sufocamento, calafrios, sudorese, tremores, desconforto ou dores abdominais, náusea, desmaio e parestesia. Existe, além disso, um medo secundário de morrer, de perder o autocontrole e de ficar louco.

Tabela 1 - Critérios diagnósticos para transtorno do pânico, segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV). 2009

-
- A. São necessários os critérios 1 e 2:
1. Ataques de pânico recorrentes e espontâneos (inesperados).
 2. Pelo menos um ataque foi seguido, durante um mês ou mais, das seguintes características:
 - a) preocupação persistente em relação a ataques adicionais;
 - b) preocupação em relação às implicações do ataque ou às suas consequências (perder o controle, ter um ataque cardíaco, enlouquecer, etc.);
 - c) alteração significativa do comportamento relacionada às crises de pânico.
- B. Deve-se especificar se há ou não agorafobia associada.
- C. Os ataques de pânico não se devem aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (por exemplo, abuso de droga ou medicamento) ou a uma condição médica geral (por exemplo, hipertireoidismo).
- D. Os ataques de pânico não são mais bem explicados por outro transtorno mental como fobia social (que ocorre, por exemplo, em situações de exposição a eventos sociais, como falar em público), fobia específica (por exemplo, na presença de um animal específico), transtorno obsessivo compulsivo (por exemplo, quando exposto à sujeira), transtorno de estresse pós-traumático ou transtorno de ansiedade de separação (por exemplo, em crianças, em resposta a estar afastado do lar).
-

Fonte: (SALUM; BLAYA; MANFRO, 2009).

Com a criação da categoria “transtorno de pânico” a doença ganhou uma nova dimensão. Esta classificação foi feita primeiramente no Manual Diagnóstico

e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-III). É Inserida ainda nos transtornos ansiosos, que são definidos como “transtornos caracterizados essencialmente pela presença de manifestações ansiosas que não são desencadeadas exclusivamente pela exposição a uma situação determinada” (COSTA; QUEIROZ, 2011).

O ataque de pânico é descrito como um período de intenso medo ou ansiedade, acompanhado de sintomas somáticos e psíquicos. Tem início súbito e atinge uma intensidade máxima em poucos minutos, com duração de 10 a 30 minutos em média. A ansiedade característica de um ataque de pânico é intermitente e de grande intensidade, diferenciando da ansiedade encontrada em outros transtornos, que se apresentam com ansiedade crônica, de menor intensidade (NARDI; QUEVEDO; SILVA, 2013).

As sensações físicas causadas pelo ataque de pânico como as citadas anteriormente levam o paciente a um grande desconforto e sofrimento psíquico, podendo o indivíduo frequentemente recorrer a comportamentos de fuga e/ou esquiva, comprometendo sua autonomia e sociabilidade (MONTIEL et al., 2014).

O ataque de pânico inicial é conceituado como uma falha no sistema do medo sob circunstâncias estressantes, em indivíduos com componentes fisiológicos e/ou psicológicos vulneráveis (MONTIEL et al., 2014). De acordo com modelos cognitivo-comportamentais, considera-se a hipótese de que estas interpretações são mais prováveis em indivíduos vulneráveis biologicamente, por herança genética ou psicologicamente, por sensibilidade aos sintomas de ansiedade (MANFRO et al., 2008). Em resumo, um ataque poderia ser desencadeado pela percepção distorcida e catastrófica destes sinais corporais (MONTIEL et al., 2014).

A ansiedade antecipatória surge quando o paciente desenvolve a preocupação constante de ter um novo ataque, levando a um estado de ansiedade crônica. Alguns pacientes podem desenvolver um terceiro componente, a evitação fóbica. Eles ficam tão temerosos de sofrerem um novo ataque que evitam estar em locais ou situações de onde seja difícil obter ajuda. Este medo de passar mal e não ter como sair de uma situação chama-se

agorafobia. Isso leva o indivíduo a evitar situações como ficar sozinho em casa ou estar em lugares com muitas pessoas (SUS, 2015).

A repetição dos ataques pode tornar os indivíduos gradualmente mais sensíveis aos estímulos internos e a situações em que o ataque ocorreu, ampliando a vigilância sobre qualquer sensação física. Há um conjunto de sensações como: ansiedade antecipatória, medo de sofrer outro ataque, e como consequência disso, os pacientes começam a ter limitações em sua rotina (MANFRO et al., 2008).

Diversos tipos de ataques de pânico podem ocorrer. O mais comum é o ataque espontâneo de pânico, definido como aquele que não está associado a nenhuma situação desencadeadora. Outro tipo é o situacional, que ocorre quando o indivíduo se depara com certas situações, como por exemplo, trânsito e multidões. Também existem ataques de pânico noturnos, caracterizados por despertar súbito e terror. Cerca de 40% dos pacientes com transtorno de pânico apresentam ataques durante o sono. Outro tipo é aquele desencadeado por determinados contextos emocionais, como desentendimentos familiares ou separação conjugal. Por último, existem os ataques de pânico com sintomas limitados, quando os pacientes apresentam três ou menos sintomas somatopsíquicos durante o ataque de ansiedade (NARDI; QUEVEDO; SILVA, 2013).

Indivíduos com esse transtorno possuem uma preocupação especial com as consequências dos ataques de pânico. Após uma crise, geralmente sentem-se desmoralizados, desencorajados, envergonhados, ansiosos, cansados e com dificuldades em levar adiante rotinas habituais. Muitos pacientes dizem que é a pior sensação que já experimentaram, e não medem esforços para impedir sua repetição (COSTA; QUEIROZ, 2011).

4.2. Aspectos epidemiológicos do transtorno de pânico

A prevalência ao longo da vida para esse transtorno é 3,5 %, em serviços de atenção primária fica entre 4% e 6 %, e em alguns serviços especializados pode chegar a 16%. A prevalência para ataques de pânico é de 10% na população geral ao longo da vida, mas apenas um em cada seis destes pacientes preencherá critérios de diagnóstico (SUS, 2015).

Não existem dados com amostra representativa da população brasileira. Um estudo realizado na cidade de São Paulo encontrou uma prevalência de 1,6% para o transtorno ao longo da vida e de 1% em 1 ano (SALUM; BLAYA; MANFRO, 2009).

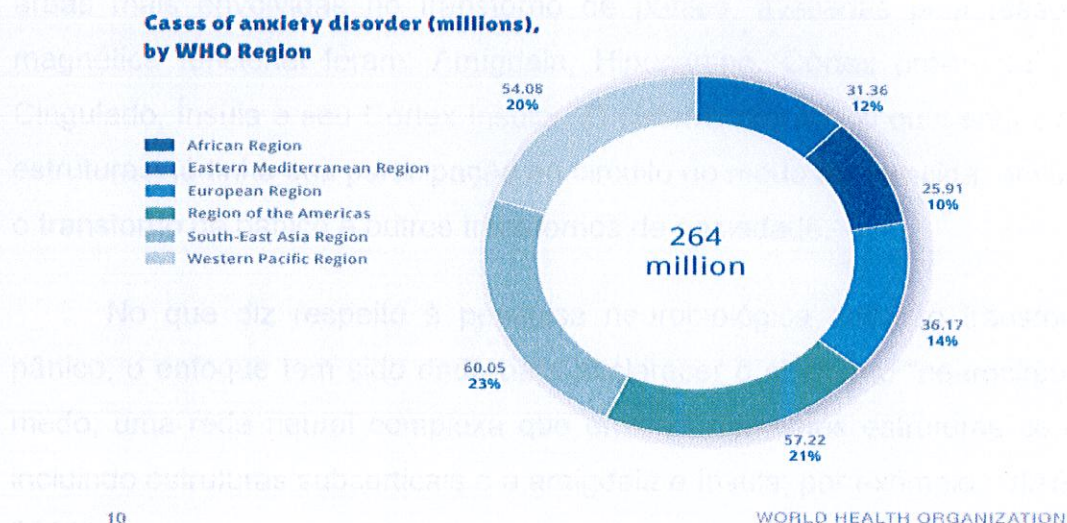
Os ataques de pânico tem maior incidência entre a puberdade e os 35 anos (SUS, 2015). Este transtorno afeta duas a três vezes mais as mulheres do que os homens e pode atingir até 3,5% da população durante a vida (MANFRO et al., 2008). O manejo adequado dos primeiros ataques de pânico pode prevenir o desenvolvimento ou agravamento para um quadro crônico (SUS, 2015). O transtorno está associado a um alto custo social; os pacientes apresentam produtividade reduzida e utilizam frequentemente os serviços públicos de saúde, tais como pronto atendimento, consultas e exames médicos (MANFRO et al., 2008).

O curso da doença tende a ser crônico na maioria dos pacientes e está associado a uma qualidade de vida reduzida e funcionamento psicossocial prejudicado. Em comparação a outros transtornos de ansiedade, o início é frequentemente tardio, ocorrendo ao final dos 20 anos, em média (MANFRO et al., 2008). Os ataques de pânico estão entre os diagnósticos mais frequentes que levam um paciente a procurar atendimento de emergência; 90% dos pacientes acreditam veementemente que têm um problema físico e não um problema psiquiátrico (SUS, 2015).

A proporção da população global com transtornos de ansiedade, no qual o transtorno de pânico está incluído, em 2015 foi estimada em 3,6%. Assim como na depressão, os transtornos de ansiedade são mais comuns entre as

mulheres do que entre os homens (4,6% em comparação com 2,6% no nível global). O número total estimado de pessoas que vivem com transtornos de ansiedade no mundo é de 264 milhões (gráfico1). (OMS, 2017).

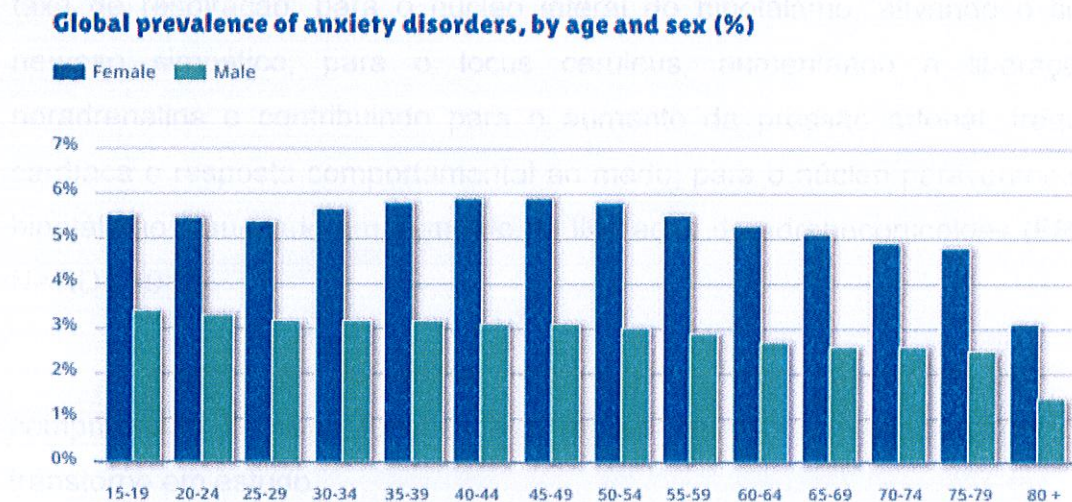
Gráfico 1 - Casos de transtornos de ansiedade no mundo dividido por regiões.



Fonte: (OMS, 2017)

Na Região das Américas, estima-se que 7,7% da população feminina sofra de transtorno de ansiedade, homens, 3,6% (gráfico 2). As taxas de prevalência não variam substancialmente entre grupos etários, embora haja uma tendência observável para uma menor prevalência entre os grupos etários mais velhos (OMS, 2017).

Gráfico 2 - Prevalência global dos transtornos de ansiedade, delimitado por sexo e idade, em porcentagem (%).



Fonte: (OMS, 2017)

4.3. Aspectos anatomofuncionais do transtorno de pânico

De acordo com as pesquisas utilizadas para compor esse trabalho, as áreas mais envolvidas no transtorno de pânico, avaliadas pela ressonância magnética funcional foram: Amígdala, Hipocampo, Córtex pré-frontal, Córtex Cingulado, Ínsula e seu Córtex Insular. O sistema límbico, o qual engloba estas estruturas, já tinha sua participação no circuito do medo esclarecida, envolvendo o transtorno de pânico e outros transtornos de ansiedade.

No que diz respeito à pesquisa neurobiológica sobre o transtorno de pânico, o enfoque tem sido dado para esclarecer o chamado “neurocircuito” do medo, uma rede neural complexa que envolve diferentes estruturas cerebrais, incluindo estruturas subcorticais e a amígdala e ínsula, por exemplo (DIAS et al., 2011).

Suponha-se que o transtorno tenha origem em uma rede de medo anormalmente sensível, localizada no núcleo central da amígdala, conhecido como “NCA”. Essa rede inclui o córtex pré-frontal, ínsula, tálamo, amígdala e projeções da amígdala para o tronco encefálico e hipotálamo. A informação sensorial para o estímulo de medo condicionado atravessa o tálamo anterior até o núcleo lateral da amígdala, e depois até seu núcleo central, onde todas as informações são agrupadas e as respostas autonômicas e comportamentais são coordenadas. O NCA envia estímulos para o núcleo parabraquial, aumentando a taxa de respiração; para o núcleo lateral do hipotálamo, ativando o sistema nervoso simpático; para o locus ceruleus, aumentando a liberação de noradrenalina e contribuindo para o aumento da pressão arterial, frequência cardíaca e resposta comportamental ao medo; para o núcleo paraventricular do hipotálamo, causando um aumento na liberação de adrenocorticóides (FREIRE; NARDI, 2012).

A seguir, as estruturas relacionadas foram descritas para maior compreensão de suas funções e o motivo de estarem relacionadas com o transtorno em estudo.

O sistema límbico refere-se ao conjunto de estruturas do sistema nervoso central que participam da coordenação subjetiva e comportamental das emoções. As estruturas que estão incluídas nesse sistema são: Amígdala, Hipocampo (aqui sua função para as emoções não está totalmente esclarecida, e sim somente relacionado a memória), Córtex Pré-Frontal, Córtex Cingulado anterior e a Ínsula (LENT et al., 2016).

O hipocampo e as regiões corticais associadas formam o assoalho do corno temporal do ventrículo lateral. Juntas, essas estruturas são responsáveis pela formação das memórias de longa duração das experiências diárias, as chamadas memórias episódicas. No entanto, não é o local de armazenamento permanente delas. O hipocampo armazena informação em uma forma mais estável por períodos que vão de dias a semanas ou anos, ou mesmo por toda a vida (KANDEL et al., 2014).

A memória explícita envolve o hipocampo, que é crucial para a memória autobiográfica do ataque de pânico, tendo papel importante na gravação do contexto em que o ataque ocorreu (COSCI, 2012).

A amígdala parece ser uma estrutura-chave para o processo de integração das informações sensoriais às respostas comportamentais e fisiológicas, especialmente para estímulos que sinalizam perigo. Além de estar envolvida no armazenamento das memórias implícitas sobre situações perigosas, também modula a formação de memórias explícitas no hipocampo. O estresse intenso parece amplificar a contribuição da amígdala para o medo. É através dessa estrutura que um estímulo dispara reações emocionais grosseiramente construídas, sendo tais reações sentidas através de mudanças autonômicas, endócrinas e somáticas (LENT et al., 2016).

A carga emocional de um estímulo é avaliada pela amígdala para determinar se há perigo presente. Se a amígdala detecta perigo, ela conduz a expressão de respostas comportamentais e fisiológicas por meio de conexões com o hipotálamo e com o tronco encefálico. A amígdala apresenta uma variedade de conexões que também lhe permitem influenciar outras funções cognitivas, como por exemplo, através de suas amplas projeções para áreas

corticais, ela pode modular a atenção, percepção, memória e tomada de decisões. A amígdala é capaz de responder a um sinal de perigo antes que o córtex possa processar a informação referente ao estímulo (KANDEL et al., 2014).

A amígdala aumenta em volume sob estresse crônico. Dado que a esta estrutura desempenha um papel importante na detecção de medo e ameaça, é possível que, ao longo da evolução, o aumento em seu volume em resposta ao estresse possa ter melhorado a detecção de informações ameaçadoras e aumento na probabilidade da sobrevivência (CARVALHO et al., 2010). É uma estrutura complexa, composta por vários núcleos distintos e localizada no polo do lobo temporal, logo abaixo do córtex, medialmente. Em geral, os núcleos são divididos em três grupos: os núcleos basolaterais, os núcleos corticomediais e o núcleo central. As aferências da amígdala têm diversas origens, incluindo o neocórtex, o giro parahipocampal e o córtex cingulado. As informações de todos os sistemas sensoriais são enviadas para a amígdala através do complexo basolateral, exceto a olfatória (LENT et al., 2016).

A partir do trabalho de pesquisadores, foi possível a construção do “circuito neural do medo”, (figura 1) criando um modelo hipotético que tem recebido cada vez mais confirmações experimentais e clínicas. Os estímulos chegariam ao “botão de disparo”, que é a amígdala basolateral, através do teto do mesencéfalo e do tálamo sensorial, do córtex associativo uni ou multissensorial, ou de regiões pré-frontais e cinguladas. Uma via mais rápida viria diretamente do tálamo e do teto do mesencéfalo para estímulos grandes e súbitos que demandam reação comportamental imediata. Uma via mais lenta seria veiculada pelo córtex, para estímulos mais sutis que requerem distinção mais fina e reações mais elaboradas. Filtrados na amígdala basolateral, os estímulos eficazes ativariam a amígdala central, encarregada de distribuir comandos para o hipotálamo, substância cinzenta periaquedutal e o tronco encefálico, respectivamente, responsáveis por: (1) ativar os circuitos do sistema nervoso autônomo, endócrino e imunitário; (2) ativar os núcleos e as vias descendentes do sistema motor no tronco encefálico; e (3) ativar os sistemas ascendentes do tronco encefálico (LENT, 2010).

Embora a amígdala possua varias subdivisões ou áreas, apenas duas são necessárias para o condicionamento do medo. As informações sobre o ambiente são transmitidas para o núcleo lateral através do córtex e do tálamo, possibilitando à amígdala monitorar os sinais de perigo. Se o núcleo lateral detecta o perigo, promove a ativação do núcleo central, que inicia a expressão das repostas comportamentais e mudanças na fisiologia do organismo (LENT et al., 2016).

Recentemente, a utilização de técnicas de imagem funcional tornou possível comprovar o envolvimento da amígdala no reconhecimento de expressões faciais de medo em seres humanos. O sentimento de medo seria o resultado da troca de informações entre o complexo amigdalóide e as regiões corticais através do córtex cingulado, por meio de numerosas conexões recíprocas (LENT, 2010).

O córtex pré-frontal tem sido apontado como uma região cortical aprimorada na supervisão da seleção de tarefas relevantes ao contexto. Está localizado na porção anterior do lobo frontal, podendo ser subdividido em: dorsolateral, orbitofrontal e ventromedial. Apresenta extensa projeção para o córtex motor primário e regiões pré-motoras dorsal, ventral e motora suplementar, bem como para os córtices parietal, temporal e pré-estriado. Entre as projeções subcorticais, têm-se projeções para os núcleos talâmicos, os núcleos da base, o cerebelo, a amígdala, o hipocampo e os núcleos do tronco cerebral (LENT et al., 2016).

Essa estrutura, o córtex pré-frontal, desempenha um papel importante no comportamento, em função de suas conexões com três sistemas neurais, estando fortemente ligado ao hipotálamo e a amígdala. Por meio dessas conexões, ele tem acesso a informações de vários fatores motivacionais (KANDEL et al., 2014). É considerada uma região no cérebro bastante estudada por vários pesquisadores das áreas da emoção, da memória, da atenção e dos processos cognitivos relacionados com a capacidade de planejamento de ações e de previsões das consequências destas no futuro, sendo uma região cerebral bastante desenvolvida em humanos (LENT et al., 2016).

Sua complexidade estrutural e funcional não está completamente esclarecida, e somente agora vem sendo desvendada em função dos métodos não invasivo de estudo funcional (LENT, 2010) Essa área corresponde à porção mais anterior do lobo frontal. Anatomicamente, a região é definida como aquela que recebe projeções do tálamo dorsomedial e se localiza a frente do córtex motor e pré-motor no lobo frontal, mas não é uma região homogênea, sendo composta por diversas sub-regiões que apresentam diferenças anatômicas e funcionais. Neurofisiologistas concluíram com base nos resultados de estudos, que o córtex pré-frontal está envolvido com a memória operacional, apresentando subdivisões funcionais para a memória espacial e a que retém informações detalhadas de objetos (LENT, 2010). No que diz respeito à emoção, às regiões pré-frontais mais relacionadas são: as regiões orbitofrontal e a ventromedial (LENT et al., 2016).

Além da importância do córtex pré-frontal para a tomada de decisões, há vários estudos relacionando essa estrutura a características de personalidade, tais como a maneira como cada indivíduo percebe os estímulos emocionais e reage a eles. O córtex pré-frontal parece ser uma estrutura chave para a regulação da emoção, principalmente para a extinção do medo condicionado. Assim, é possível que o córtex pré-frontal exerça uma inibição importante sobre a amígdala para controlar as respostas emocionais (LENT et al., 2016).

O córtex cingulado rodeia a superfície ventral do corpo caloso e está envolvido na regulação da emoção e da cognição (KANDEL et al., 2014). Técnicas de neuroimagem funcional têm mostrado o envolvimento do córtex cingulado anterior durante tarefas cognitivas, durante a estimulação dolorosa e durante tarefas de teor emocional. Uma proposta que abrange todas essas situações é a de que o córtex cingulado anterior funcionaria como um detector de conflito (LENT et al., 2016).

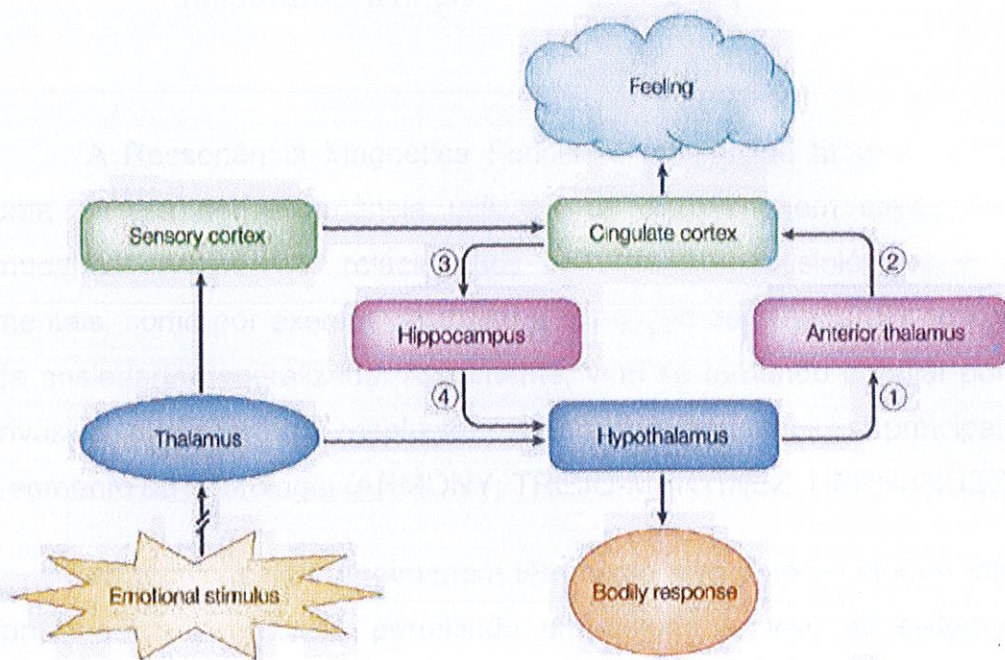
A parte mais dorsal do córtex cingulado anterior foi relacionada com um "sistema de alarme" neural. Esse sistema seria responsável pela detecção de pistas que ponham em risco a sobrevivência, como é o caso de um dano físico ou da separação social, e pela mobilização de recursos de enfrentamento para minimizar o perigo. Estudos funcionais têm revelado também que circuitos

neurais envolvendo a ínsula e o córtex cingulado não só constituem a base da capacidade de formar representações subjetivas de sentimentos relativos à própria pessoa, mas também serve para a nossa capacidade de compreender a importância emocional de um determinado estímulo para outra pessoa (LENT et al., 2016).

O córtex insular não é visível na superfície devido ao grande crescimento dos lobos frontal, parietal e temporal, e está envolvido nas emoções e regulação da homeostase (KANDEL et al., 2014). A ínsula tem sido considerada o “córtex sensorial emocional” devido à convergência de informações aferentes sobre as condições fisiológicas de todo o corpo. Esse sistema aferente chamado de interoceptivo, acoplado ao controle motor autônomo, difere do sistema exteroceptivo (mecanorrecepção cutânea e propriocepção), que guia a atividade motora somática (LENT et al., 2016).

A região mais anterior da ínsula, particularmente no hemisfério direito, tem sido implicada na medição do conhecimento explícito dos processos corporais internos, o que sugere um circuito que possibilita ao cérebro julgar e prever os efeitos de estímulos relevantes sobre o corpo. A ínsula está situada no fundo e nas margens do sulco lateral do cérebro – tendo papel central na atenção voltada para os estados corporais internos e as consequentes sensações subjetivas dos estados emocionais. A representação interoceptiva primária na ínsula codifica sensações específicas e definidas do corpo, incluindo dor, temperatura, coceira, sensações musculares e viscerais, atividade vasomotora entre outros. Esta parte está localizada na região posterior dorsal, média e anterior do lobo da ínsula (LENT et al., 2016).

Figura 1 – Circuito do medo e sistema límbico



Nature Reviews | Neuroscience

Fonte: (BRANDÃO, 2009)

Legenda: Feeling = sentimento; Cingulate córtex = Córtex cingulado; Hippocampus = Hipocampo; Hypothalamus = Hipotálamo; Anterior thalamus = Tálamo anterior; Sensory córtex = córtex sensorial; Thalamus = Tálamo; Emotional stimulus = Estímulo emocional

4.4. A utilidade da Ressonância Magnética funcional e aplicação em transtornos mentais

A Ressonância Magnética Funcional, conhecida também como RMf, é uma técnica de ressonância utilizada na neuroimagem capaz de detectar mudanças no cérebro relacionados aos processos fisiológicos e transtorno mentais, como por exemplo, durante a execução de uma tarefa ou sentimentos de ansiedade generalizada. Atualmente, vem se tornando popular por ser não-invasiva, e por ter uma resolução superior a outras técnicas, principalmente no segmento da neurologia (ARMONY; TREJO-MARTÍNEZ; HERNÁNDEZ, 2012).

As técnicas de neuroimagem têm como alvo obter e integrar informações funcionais e estruturais, permitindo um estudo *in vivo* do sistema nervoso humano em seu estado normal ou doentio. Dentre os métodos de imagem, a ressonância magnética destaca-se pela flexibilidade, rapidez e resolução espacial. A ressonância magnética funcional possibilitou a obtenção de informações dinâmicas da atividade cerebral, fornecendo uma medida indireta do aumento local da atividade neuronal em resposta a estímulos sensoriais ou durante a realização de tarefas motoras e mentais, os chamados “paradigmas” (LENT, 2010).

Este método é considerado muito apropriado para o segmento neurológico, tendo a resolução anatômica necessária para distinguir entre estruturas pequenas e profundas. Além disso, tem melhor resolução temporal do que a Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) e a Tomografia Computadorizada, tornando possível investigar o transtorno de pânico durante uma crise em tempo real (CARVALHO et al., 2010).

Houve um grande crescimento em estudos sobre transtornos de ansiedade utilizando técnicas de neuroimagem. Como por exemplo, o uso da tomografia computadorizada para obtenção de imagens estruturais, e a utilização da ressonância magnética funcional, que trouxeram resultados diversificados sobre a neuroanatomia da ansiedade desde os anos 80 (ENGEL et al., 2008).

Em função da possibilidade de visualização do encéfalo em funcionamento, a imagem funcional causou uma transformação no campo da neurociência. A aquisição reflete o metabolismo energético, de acordo com o fluxo sanguíneo e o conteúdo de desoxiemoglobina presente em determinada área encefálica durante a realização do paradigma na ressonância magnética. (KANDEL et al., 2014). A avaliação funcional já possibilitou a verificação, por exemplo, da ativação da área de Broca durante a fala; o mapeamento das diversas representações do campo visual no cérebro; a identificação de áreas corticais envolvidas nas diversas formas de memória (LENT et al., 2016).

O desenvolvimento da imagem por ressonância magnética funcional surgiu de uma cadeia de descobertas, que iniciou em 1937, com a descrição de ressonância magnética por feixe molecular, por Isidor Rabi, e com a descoberta, em 1945, da ressonância magnética nuclear, feita independentemente por Edward Purcell e Felix Bloch. Em 1949, Erwin Hahn observou que a ressonância magnética nuclear decai de modo diferente, dependendo da composição química de um objeto, o fenômeno-chave que tornou possível a criação do método (KANDEL et al., 2014).

Na década de 80 surgiu a técnica de mapeamento anatômico por ressonância magnética, que usa as diferenças de orientação dos campos magnéticos dos átomos para produzir imagens do corpo. Em 1990, o pesquisador Seiji Ogawa, nos Laboratórios Bell da AT&T, propôs que a ressonância magnética também poderia ser usada para acompanhar mudanças de oxigenação no cérebro. Sua proposta baseava-se em uma descoberta feita décadas antes pelo bioquímico Linus Pauling: quando a hemoglobina, o pigmento do sangue, perde o oxigênio que transporta, torna-se magnética – o que significa que, nesta condição, ela deve interferir no campo magnético criado pelo aparelho, produzindo um sinal que pode ser detectado. Para testar sua hipótese, Ogawa manipulou o nível de oxigenação do cérebro de ratos e efetivamente detectou uma mudança no sinal. Assim, nasceu o imageamento funcional por ressonância magnética, aplicado em seres humanos pela primeira vez em 1992, e o nome designado ao contraste fisiológico proporcionado pela hemoglobina e seu comportamento magnético quando desligada do oxigênio é conhecido atualmente como BOLD (LENT et al., 2016).

Este fenômeno, conhecido como contraste dependente do nível de oxigenação do sangue, ou BOLD, sigla em inglês, constitui a base dos estudos atuais de ressonância magnética funcional. Regiões do cérebro mais ativas durante a realização de uma determinada tarefa apresentarão um relativo aumento de sinal em certas regiões do córtex, em comparação com a “condição-controle” (LENT, 2010). Em regiões encefálicas com metabolismo aumentado, o fluxo de sangue oxigenado é maior que o consumo de oxigênio, levando, assim a um decréscimo relativo na desoxiemoglobina. Na imagem, áreas com maior metabolismo e fluxo de sangue oxigenado aparecem mais brilhantes que regiões que não estão passando por metabolismo aumentado (KANDEL et al., 2014).

Portanto, se comparado o sinal na mesma região sob duas condições, um de repouso e outro de ativação, encontraremos sinais diferentes na imagem. A diferença reflete o grau de atividade neuronal na região. Este contraste fisiológico é o mais utilizado na aquisição de imagens de ressonância magnética funcional (ARMONY; TREJO-MARTÍNEZ; HERNÁNDEZ, 2012).

As hemoglobinas oxigenada e desoxigenada apresentam diferentes propriedades magnéticas. A hemoglobina contém ferro, que fica exposto quando o oxigênio é removido da molécula de hemoglobina. A presença de desoxiemoglobina introduz uma heterogeneidade no campo magnético próximo. Alguns prótons de água, que estão próximos à molécula de desoxiemoglobina, experimentam uma força de campo magnético ligeiramente diferente daqueles outros prótons de água mais distantes. A ressonância magnética funcional mede basicamente mudanças na quantidade relativa de desoxiemoglobina dentro de cada voxel. Quando os neurônios estão ativos, o suprimento de sangue oxigenado para a região ativada aumenta. A chegada de hemoglobina oxigenada é maior que o consumo local de oxigênio, resultando em uma maior proporção de hemoglobina oxigenada para a hemoglobina desoxigenada (KANDEL et al., 2014).

Os dados obtidos pela aquisição funcional consistem em vários conjuntos de cortes do cérebro, obtidos ao longo do tempo. Cada corte tem a espessura de alguns milímetros e é constituído por uma matriz de elementos formadores

de imagem, que são os voxels (volume elements). Durante cada experimento, são adquiridos diversos volumes sequencialmente. Desta forma, o sinal de cada voxel é medido em vários pontos no tempo. Técnicas estatísticas são empregadas para testar, em cada voxel, a possibilidade de que o seu sinal esteja correlacionado com a tarefa experimental. De acordo com os resultados da análise, mapas coloridos representando o grau de ativação de cada voxel são gerados e superpostos às imagens anatômicas (LENT, 2010).

Para aplicação deste efeito, a aquisição das imagens é realizada de forma contínua, alternando períodos durante os quais o paciente realiza uma determinada atividade, chamada de paradigma, que constituirá os períodos de ativação, com períodos de repouso. A definição da tarefa, a duração e número de períodos de repouso e de ativação constituem o paradigma. Para obter o contraste suficiente e de modo a comparar o sinal durante os dois períodos, o conjunto deverá ser repetido diversas vezes (NUNES; TECELÃO; NUNES, 2014).

O paradigma representa o conjunto de tarefas cognitivas que o indivíduo deve realizar durante o exame. O desenho de paradigmas é fundamental para a obtenção de resultados nas imagens que representem a função cerebral a ser estudada. A forma mais simples de fornecer estímulos é em bloco, ou seja, alternando períodos de atividade e de repouso (OLIVEIRA, 2010).

A ressonância magnética funcional mostra as alterações no funcionamento cerebral durante estas tarefas, e pesquisadores podem com isso identificar as regiões do cérebro que estão relacionadas às experiências no momento em que elas ocorrem. Os estudos funcionais permitem a avaliação do encéfalo sob a influência de estímulos visuais, auditivos, táteis, gustativos e olfativos (CARVALHO et al., 2010).

O transtorno do pânico leva os pacientes a um grave sofrimento psicológico, e os estudos através da ressonância magnética funcional compõem ferramentas importantes por revelar os neurocircuitos do medo implícitos a esta doença. Dessa forma, os campos de estudos da saúde mental podem se beneficiar, tratando em termos de estabelecer critérios mais rigorosos para a

doença, com base em ativações neurais específicas através dos paradigmas utilizados durante os exames, prescrevendo tratamentos farmacológicos mais precisos, e indicando o acompanhamento psicoterapêutico correto (DIAS et al., 2011).

Os métodos de ressonância magnética são provavelmente as ferramentas mais utilizadas atualmente em pesquisa em neurociência. Apesar do progresso nos últimos 20 anos, ainda existem limitações técnicas. O propósito da ressonância magnética funcional é entender melhor as mudanças morfológicas e funcionais locais no transtorno do pânico (GRAMBAL; HLUŠTÍK; PRAŁKO, 2015).

O uso do método funcional relaciona a ativação de áreas cerebrais às funções cognitivas, sendo o método por vezes criticado por levar a apenas essa conclusão. Ao mesmo tempo, a avaliação funcional tem mostrado que várias outras regiões do córtex são ativadas, além das áreas esperadas, o que indica que o funcionamento do cérebro envolve várias áreas trabalhando em conjunto (LENT et al., 2016).

A combinação de ressonância magnética funcional com outras técnicas não invasivas que avaliam diretamente a atividade elétrica do cérebro, e a compreensão profunda da base neural da resposta hemodinâmica e experimentação animal invasiva podem auxiliar (GRAMBAL; HLUŠTÍK; PRAŁKO, 2015).

A ressonância magnética funcional, como será demonstrado pelos estudos que o escolheram como método de imagem investigativo, vem sendo utilizado em pesquisas de neurociência para o estudo das bases neurais de algo subjetivo como as emoções, e na investigação de transtornos mentais como o pânico, esquizofrenia, depressão, entre outros.

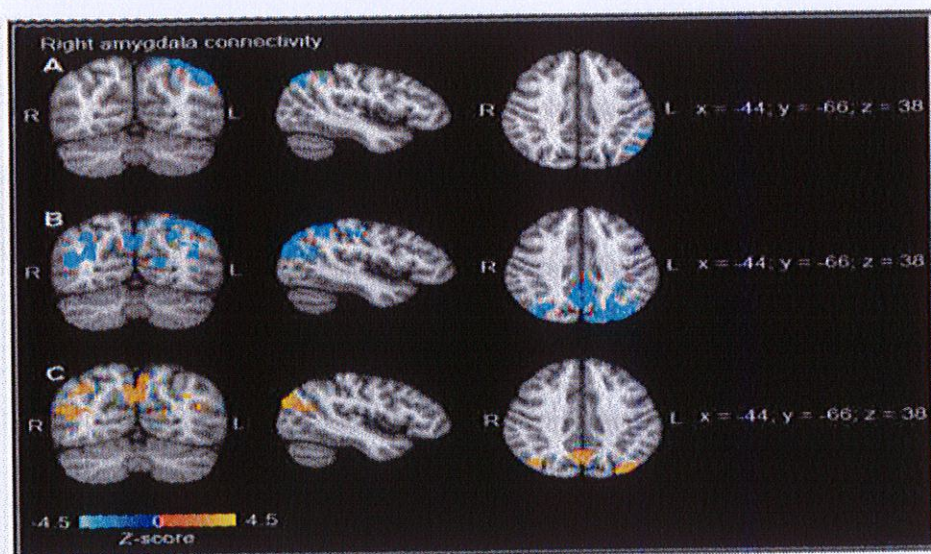
4.5. Estudos que utilizaram a Ressonância Magnética Funcional para a investigação do transtorno de pânico.

No estudo desenvolvido por Pannekoek et al., (2013) sobre transtorno de pânico, foram coletados dados de ressonância magnética funcional em repouso e utilizando paradigma, sendo possível obter resultados de 11 pacientes com o transtorno, e de 11 controles saudáveis.

Primeiramente foi analisada a funcionalidade da amígdala em estado de repouso. Observaram-se padrões de conectividade similares em ambos os grupos, incluindo regiões como: hipocampo, lobos temporais, giros parahipocampais e o córtex orbitofrontal bilateral. No entanto, os pacientes com transtorno de pânico apresentaram aumento da conectividade da amígdala (figura 2) em comparação com controles saudáveis, e com o pré-cuneo bilateral e o córtex occipital lateral bilateral (PANNEKOEK et al., 2013)

Em seguida, foi explorada a conectividade do córtex cingulado anterior dorsal bilateral. No geral, foram observados padrões de conectividade semelhantes em ambos os grupos. No entanto, no transtorno de pânico, o córtex cingulado anterior dorsal bilateral esquerdo (figura 3) mostrou conectividade diminuída com o lobo frontal bilateral e giro frontal superior em comparação com os pacientes saudáveis. Em contraste, os pacientes com pânico apresentaram conectividade do córtex cingulado anterior dorsal esquerdo aumentada com o giro pré-central e pós-central bilateral, o córtex motor suplementar direito e o córtex cingulado anterior dorsal direito (PANNEKOEK et al., 2013)

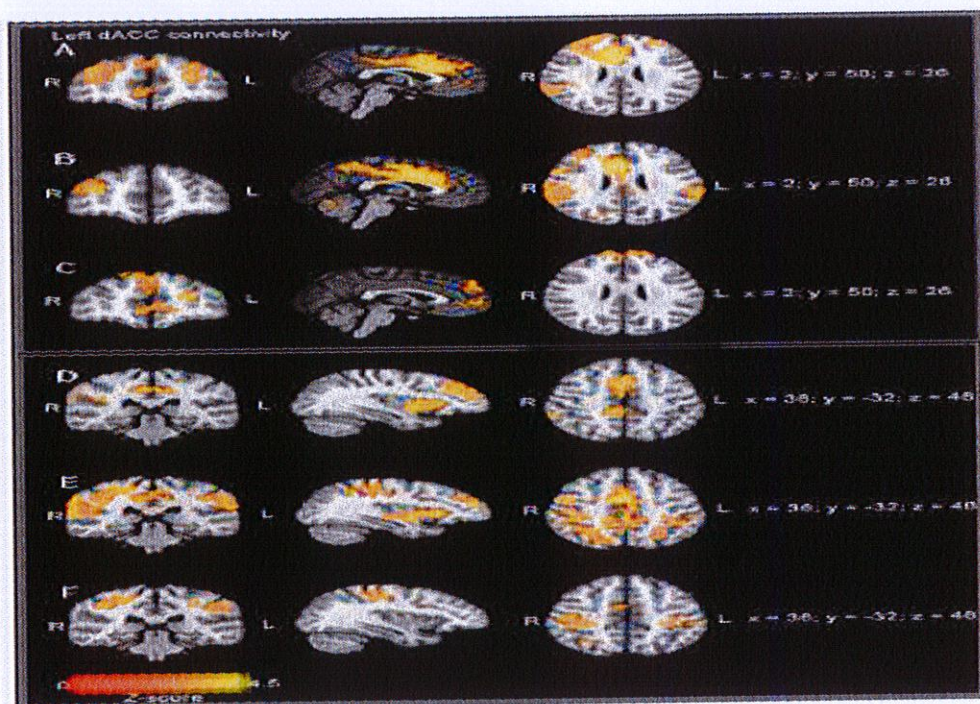
Figura 2 - Visualização da conectividade amígdalar.



Fonte: (PANNEKOEK ET AL., 2013)

Legenda: A = pacientes controles; B = pacientes com transtorno de pânico; C = diferença entre os grupos, aonde pacientes com transtorno de pânico possuem maior ativação do que os controles saudáveis.

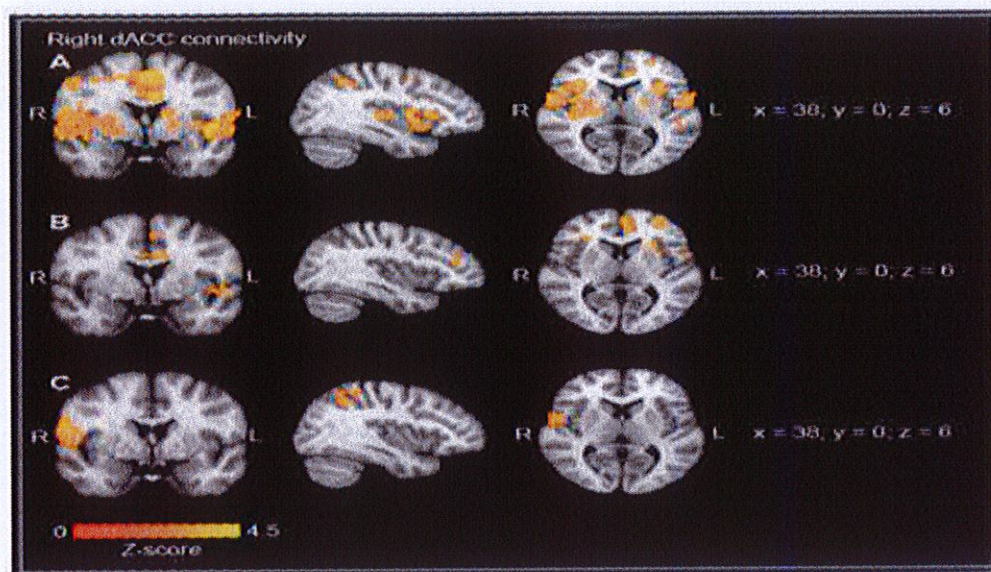
Figura 3 - Visualização da conectividade dACC à esquerda.



Fonte: (PANNEKOEK ET AL., 2013)

Legenda: dACC = córtex cingulado anterior dorsal; A = pacientes controles; B = pacientes com transtorno de pânico; C = diferença entre os grupos: controles saudáveis tem menor conectividade do que pacientes com transtorno do pânico D = pacientes controles; E = pacientes com transtorno de pânico; F = pacientes com transtorno de pânico mostrando maior conectividade do que os pacientes controles.

Figura 4 - Conectividade dACC à direita



Fonte: (PANNEKOEK ET AL., 2013)

Legenda: dACC = córtex cingulado anterior dorsal; A = controles saudáveis; B = pacientes com transtorno do pânico; C = diferença de grupo, sendo o grupo controle com aumento de conectividade superior aos pacientes com pânico.

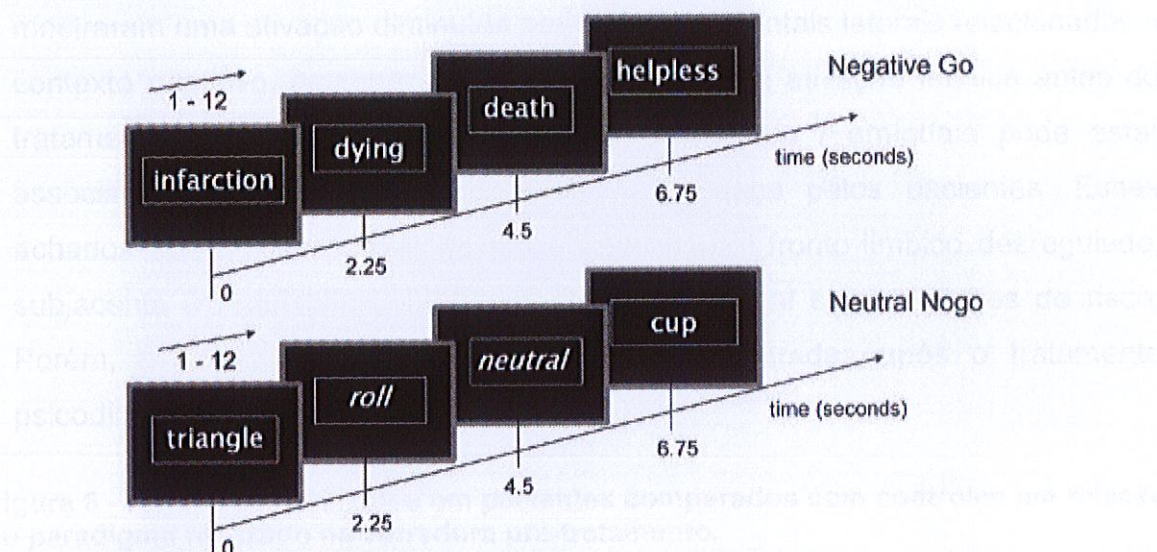
Por fim, os pacientes com transtorno de pânico apresentaram conectividade diminuída do córtex cingulado anterior dorsal direito (figura 4) com o lobo parietal superior direito, o córtex occipital lateral direito, o giro angular direito e o córtex opercular central direito. A combinação do córtex cingulado anterior dorsal esquerdo e direito em contraste não produziu diferenças significativas entre os grupos. Foi investigada também a conectividade no córtex cingulado posterior/ pré-cuneo bilateral, mas nenhuma diferença de grupo foi encontrada (PANNEKOEK et al., 2013)

O objetivo do estudo realizado por Beutel et al.(2010), foi determinar os efeitos do tratamento psicodinâmico em curto prazo no funcionamento cerebral em pacientes com transtorno do pânico.

Neste estudo, utilizou-se uma atividade de linguística emocional (figura 5) para investigar a interação dos processos cognitivos e emocionais, o qual desempenha um papel importante na regulação da emoção. A tarefa consistiu em avaliar o processo cognitivo relacionado no contexto de palavras neutras,

negativas e positivas como estímulos para processos emocionais (BEUTEL et al. 2010)

Figura 5 - Apresentação das palavras de caráter emocional criado para realização do paradigma.



Fonte: (BEUTEL ET AL., 2010)

Legenda: "Negative Go" são as palavras de contexto negativo e as "Neutral Nogo" as de contexto neutro. Cada bloco consistia em 12 palavras diferentes. Cada palavra foi apresentada em letras brancas em fundo preto por 1,5. Um período de descanso de 10 seguiu cada bloco.

O estudo investigou a interação dos processos cognitivos e emocionais em três contextos em pacientes com transtorno de pânico, antes e depois do tratamento psicodinâmico para determinar 1) como os pacientes diferem dos controles normais quanto à ativação e comportamento cerebral, e 2) como o processamento de estímulos afetivos de palavras mudou após psicoterapia (BEUTEL et al. 2010)

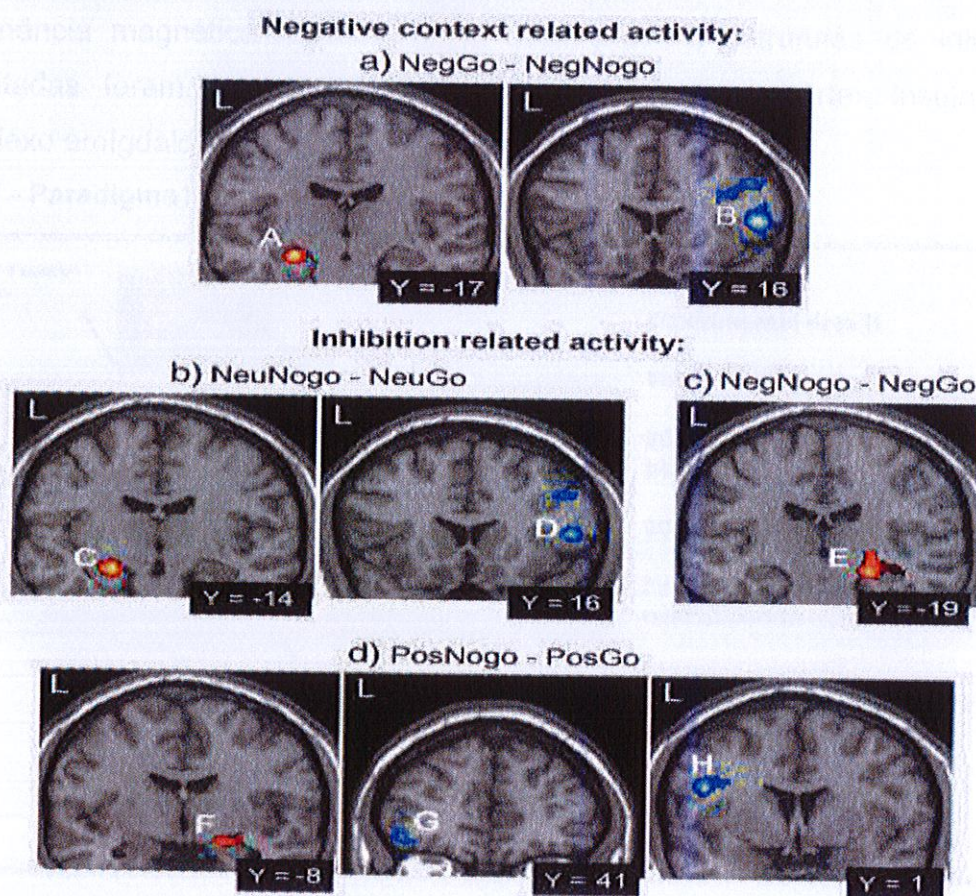
Dos 12 pacientes com transtorno que tinham completado o exame no momento de entrada, nove pacientes foram submetidos novamente ao exame após o tratamento. Os pacientes foram analisados durante o desempenho de uma tarefa de ação linguística antes e depois do tratamento; o grupo controle repetiu o exame com quatro semanas de intervalo (BEUTEL et al. 2010)

Palavras negativas refletiam preocupações relevantes dos pacientes (por exemplo, morrer, infarto e desamparado). Palavras positivas e neutras foram combinadas com as palavras negativas de acordo com a fala (substantivo vs.

verbo / adjetivo), comprimento da palavra e frequência relativa de uso na fala (BEUTEL et al. 2010)

Os pacientes com transtorno de pânico em comparação com os controles mostraram uma ativação diminuída nas áreas pré-frontais laterais relacionadas a contexto negativo, acompanhadas pelo aumento da ativação límbica antes do tratamento. O aumento da atividade do hipocampo / amígdala pode estar associado à lembrança das palavras de ameaça pelos pacientes. Esses achados apoiam a hipótese de um circuito neural fronto-límbico desregulado, subjacente à regulação comportamental e emocional sob condições de risco. Porém, essas diferenças não foram mais encontradas após o tratamento psicodinâmico (figura 6). (BEUTEL et al. 2010)

Figura 6 - Principais resultados em pacientes comparados com controles em relação ao paradigma realizado na varredura pré-tratamento.



Fonte: (BEUTEL ET AL., 2010)

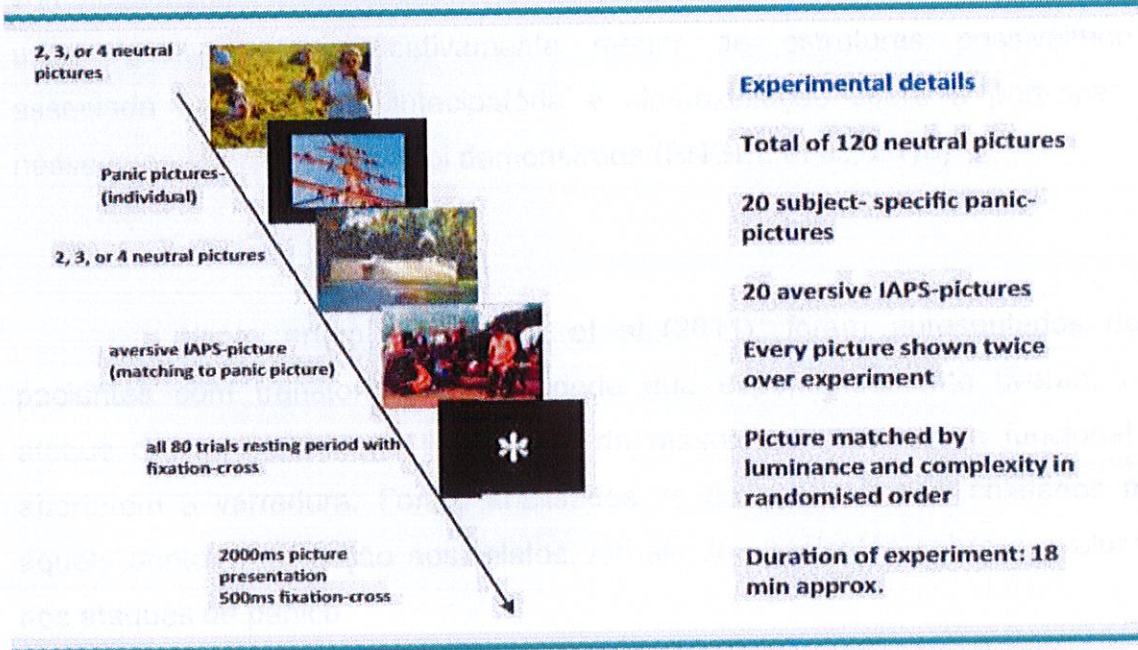
Legenda: Vermelho/amarelo: aumento da ativação para pacientes vs. controles; azul: diminuição da ativação para pacientes vs. controles a) aumento da ativação da amígdala / hipocampo (A) e diminuição da VLPFC = parte opercular e triangular do giro frontal inferior (B) relacionada ao contexto

negativo para os pacientes. Ativação relacionada à inibição sob b) contexto neutro, c) negativo e c) positivo. Aumento da amígdala / hipocampo (C, E e F) e diminuição das ativações relacionadas à inibição pré-frontal lateral (D, G e H) para pacientes vs. controles.

Após o tratamento, as diferenças entre pacientes e controles no circuito pré-frontal-límbico não foram mais encontradas. A normalização da função límbica foi apoiada por uma redução significativa da atividade do hipocampo do primeiro para o segundo exame para inibição em um contexto negativo. Por outro lado, uma nova diferença de inativação ocorreu na alta com o núcleo caudado apresentando atividade aumentada para os pacientes, uma estrutura que também tem sido relatada como relacionada ao processamento comportamental e emocional (BEUTEL et al. 2010)

O estudo realizado por Engel et al. (2015), investigou os padrões de resposta à estimulação com fotos selecionadas especificamente para pacientes com transtorno de pânico com agorafobia e controles saudáveis usando ressonância magnética funcional para avaliação. As estruturas de interesse demitadas foram: córtex pré-frontal, córtex cingulado, córtex insular e o complexo amígdalo-hipocampal.

Figura 7 - Paradigma1 utilizado para a realização da RM funcional



Fonte: (ENGEL ET AL., 2015)

¹ Tradução do paradigma realizada: foram utilizadas 120 fotos neutras, 20 fotos sugestivas de pânico, 20 fotos mostrando reações aversivas. Cada foto foi mostrada duas vezes no experimento, de forma aleatória, possuindo a mesma tonalidade de cores e iluminação. Duração do experimento: 18 minutos aproximadamente

Dezenove indivíduos com transtorno de pânico com agorafobia e vinte e um controles saudáveis foram investigados. Primeiro, os pacientes deram notas de autoavaliação em 120 imagens (figura 7) mostrando situações características de pânico/agorafobia, das quais 20 fotos com as classificações mais altas foram selecionadas (ENGEL et al., 2015)

As comparações entre os grupos revelaram uma ativação significativamente maior em pacientes do que os controles, nos córtex insular, giro frontal inferior esquerdo, córtex pré-frontal dorsomedial, formação hipocampal esquerda e núcleo caudado esquerdo, quando as respostas de ambos os grupos foram comparadas. Comparações entre estimulação com imagens aversivas, mostraram ativação de regiões cerebrais semelhantes em ambos os grupos. Porém, os resultados indicam ativações de regiões específicas, com o estímulo de imagens de pânico em pacientes (ENGEL et al., 2015)

Os resultados demonstram uma ativação significativamente maior nas estruturas corticais associadas à interocepção e processamento somatossensorial em pacientes quando comparados aos controles. Além disso, uma desativação significativamente menor de estruturas possivelmente associada à ansiedade antecipatória e hiperexcitação sobre a participação nesse experimento também foi demonstrada (ENGEL et al., 2015)

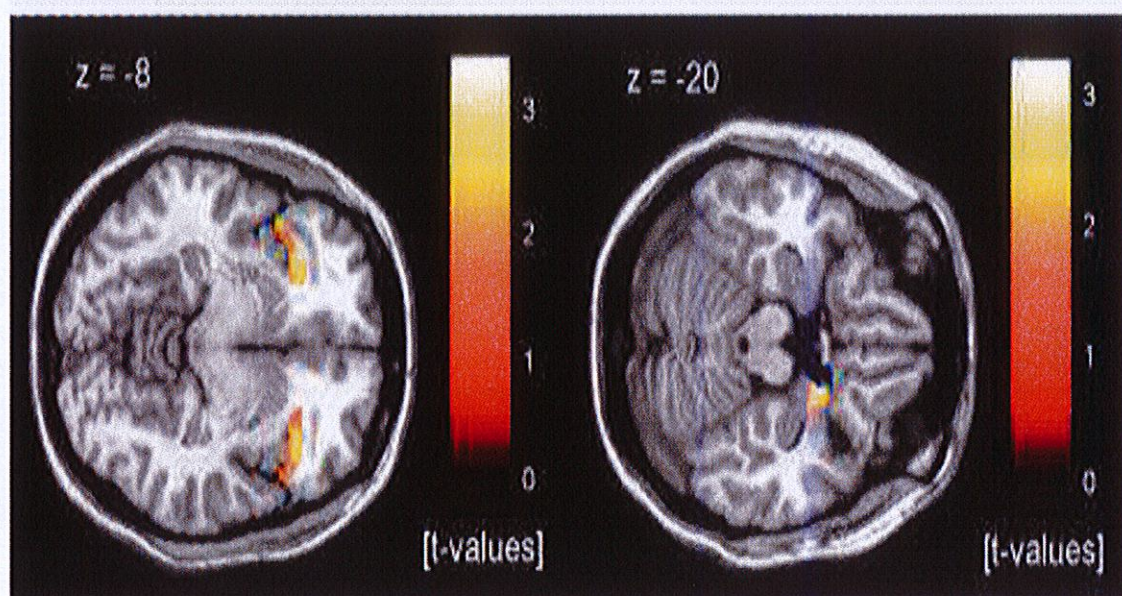
Neste artigo de Dresler et al.,(2011), foram apresentados dois pacientes com transtorno de ansiedade que espontaneamente tiveram um ataque de pânico durante um exame de ressonância magnética funcional e abortaram a varredura. Foram analisados os dados funcionais coletados até aquele ponto, em relação aos relatos verbais dos pacientes sobre a evolução dos ataques de pânico.

Dentro de estruturas da chamada "rede de medo" (amígdala, ínsula, córtex pré-frontal), a dinâmica neural espelhava muito bem a descrição de um dos pacientes. Para o outro paciente que sofreu um ataque menos intenso e que foi tratado farmacologicamente no momento da varredura, a ligação foi limitada

ao córtex pré-frontal (DRESLER et al., 2011)

O paciente A era um estudante do sexo masculino, 28 anos de idade, com o diagnóstico principal de "fobia específica" e comorbidades de diagnóstico "traços de personalidade ansiosa". O paciente B era um trabalhador masculino, 31 anos de idade, com o diagnóstico primário de "transtorno do pânico" e diagnósticos de comorbidades "episódio depressivo" e "uso nocivo de benzodiazepínicos" (DRESLER et al., 2011)

Figura 8 - Resultados para o paciente A.



Fonte: (DRESLER ET AL., 2011)

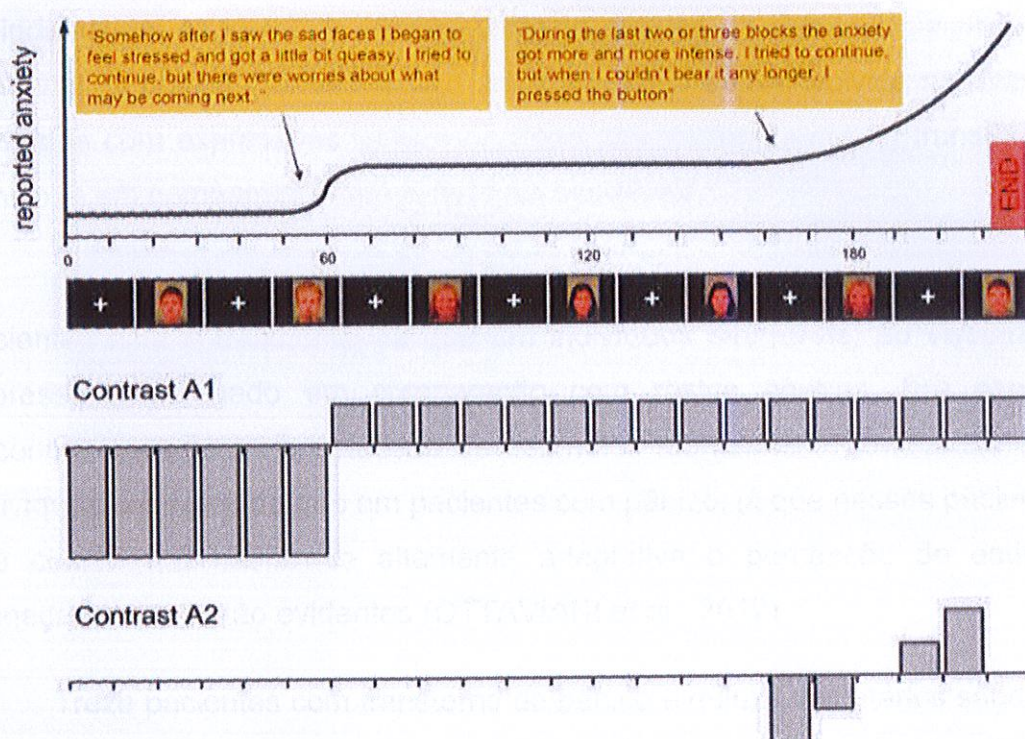
Legenda: O painel da esquerda mostra o aumento da atividade na ínsula relacionada a sentimentos de desconforto. O painel direito mostra o aumento da atividade na amígdala direita no final do experimento, imediatamente antes de interromper a medição.

O paradigma realizado neste estudo consistiu em visualizar rostos que demonstravam determinado tipo de emoção. Quatro diferentes emoções (ansiedade, felicidade, tristeza e neutralidade) foram utilizadas em um paradigma. Cada bloco continha oito faces (quatro femininas, quatro masculinas) e foram apresentados quatro vezes de forma aleatória (DRESLER et al., 2011)

A sensação de entrar em um ataque de pânico completo foi associada com aumento na ativação amígdalar, mas não insular. Também foi

acompanhado por mudanças na atividade do córtex pré-frontal, que é uma estrutura crucial no transtorno de pânico (DRESLER et al., 2011)

Figura 9 - A metade superior exibe o curso do experimento e a ansiedade vivenciada de acordo com o relato verbal, até que o exame foi interrompido pelo paciente A.



Fonte: (DRESLER ET AL., 2011)

Legenda: Uma face representa um bloco inteiro, a unidade da escala de tempo é segundos. A metade inferior ilustra como os dois contrastes correspondentes foram configurados. O primeiro contraste do paciente A tentou modelar o sentimento desagradável e inseguro (contraste A1: primeiras seis seções vs o resto), enquanto o segundo contraste é para modelar a ascensão linear do medo intenso durante o último minuto no final das varreduras. (Contraste A2: [- 2-10 12] nas últimas cinco seções antes de abortar a medição).

Relato do paciente A descrito na figura 9 acima, conforme tradução: "de alguma forma, depois que vi os rostos tristes, comecei a me sentir estressado e fiquei um pouco enjoado. Tentei continuar, mas fiquei preocupado com o que pode vir em seguida. Durante os últimos dois ou três bloqueios a ansiedade tornou-se cada vez mais intensa, tentei continuar, mas quando não aguentei mais pressionei o botão" (DRESLER et al., 2011)

Resumindo, uma das atividades neurais dos pacientes relaciona-se com o relato verbal de ansiedade vivenciada, especialmente para a amígdala e a ínsula (figura 8). A ativação da ínsula pode representar ataques de pânico com um

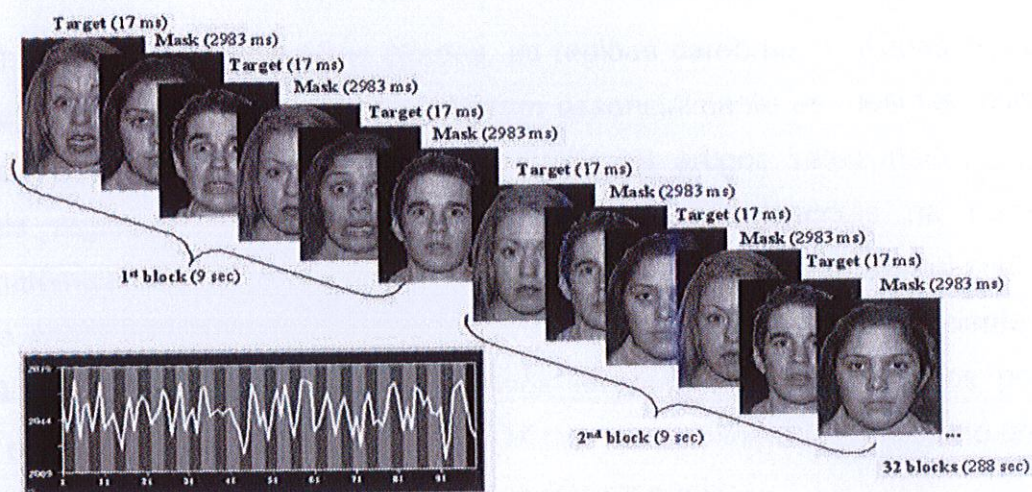
início mais gradual, enquanto a ativação da amígdala pode representar a experiência do ataque de pânico com os sintomas somáticos (DRESLER et al., 2011)

Neste estudo de Ottaviani et al., (2012) foi avaliada a resposta da amígdala para expressões faciais de medo através da ressonância magnética funcional. O objetivo foi estabelecer se a amígdala está envolvida na avaliação de rostos com expressões faciais de medo nos pacientes com o transtorno de pânico, e em comparação com indivíduos saudáveis.

Os autores deduziram que encontrariam maior ativação amígdalar em pacientes com o transtorno do que em indivíduos saudáveis, ao visualizar as expressões de medo em comparação com rostos neutros. Era esperado encontrar um déficit na detecção de estímulos teoricamente ameaçadores em indivíduos controles do que em pacientes com pânico, já que nesses pacientes é tido como uma habilidade altamente adaptativa a percepção de estímulos ameaçadores não tão evidentes (OTTAVIANI et al., 2012)

Treze pacientes com transtorno de pânico e quinze voluntários saudáveis foram submetidos a duas tarefas de visualização das imagens selecionadas com rostos demonstrando medo e alternando com expressões neutras durante a ressonância magnética funcional. Os estímulos faciais consistiram em 48 fotografias de 24 indivíduos diferentes, cada um retratando uma expressão medrosa e neutra (figura 10) (OTTAVIANI et al., 2012)

Figura 10 - Estrutura do paradigma e curso da ativação da amígdala demonstrado pelo gráfico.



Fonte: (OTTAVIANI ET AL., 2012)

Legenda: Cada par de faces diferentes foi apresentado consecutivamente por três vezes para os blocos com medo e neutro.

No final da varredura, todos os participantes foram submetidos a duas tarefas de detecção de medo. Os resultados mostram que tanto os pacientes com a doença quanto os controles não tinham conhecimento dos estímulos durante a tarefa de reconhecimento, o que forneceu mais evidências de que a amígdala pode ser ativada na ausência de consciência de medo em indivíduos saudáveis, confirmando sua ativação é um fenômeno aprimorado (OTTAVIANI et al., 2012)

Para concluir, as descobertas confirmam que a amígdala está envolvida na detecção de informações afetivas apresentadas abaixo do limiar normal de consciência. Além disso, padrões distintos de ativação da amígdala envolvidos no reconhecimento do medo subliminar em pacientes saudáveis e com o transtorno foram demonstrados (OTTAVIANI et al., 2012)

5 DISCUSSÃO

De acordo com os autores citados, as regiões cerebrais avaliadas como mais afetadas no transtorno de pânico foram essencialmente as mesmas, com algumas diferenças de achados variando entre os artigos selecionados. As principais regiões detectadas condizem com aquelas descritas na parte neuroanatômica do pânico. A Amígdala, Hipocampo, e Córtex Pré-Frontal estão entre as estruturas mais identificadas com atividade modificada em pacientes com pânico. Entretanto, é evidente através dos estudos desenvolvidos por Dresler et al., (2011) e Pannekoek et al., (2013) que o sistema límbico como um todo é extremamente afetado durante a evolução da doença.

Relacionando com as discussões apresentadas nos artigos, autores como Engel et al., (2015) e Dresler et al., (2011) validam a ressonância magnética funcional como um método de qualidade para o estudo do transtorno de pânico, por conta de sua alta resolução e capacidade de detecção da resposta cerebral a estímulos capazes de induzir sentimentos de medo, ansiedade e preocupação, sintomas presentes nessa desordem psiquiátrica.

Em contraste com a atividade cerebral estimulada pelo paradigma, a ressonância magnética funcional em estado de repouso permitiu também a avaliação das conexões funcionais intrínsecas do cérebro na ausência de estímulos e por tarefas controladas externamente. Isto torna a ressonância magnética funcional um método extremamente válido para pesquisas relacionadas a doenças neurológicas no geral, e principalmente aqueles relacionados ao campo de estudo psiquiátrico como apontado por Ottaviani et al., (2012).

Como exemplificado em um dos artigos utilizados no desenvolvimento deste trabalho, de acordo com Beutel et al., (2010), a terapia cognitivo comportamental através do acompanhamento com psicólogos foi capaz de reduzir as diferenças entre a resposta cerebral à estímulos negativos em pacientes com transtorno de pânico daqueles sem comorbidades, o que valida o método como base para melhores diagnósticos e tratamentos.

É possível determinar através desse método de imagem funcional se a medicação utilizada por pacientes psiquiátricos, como os portadores de transtorno do pânico, cumpre com o papel desejado, se realmente estimula a melhora no quadro, aumentando sua qualidade de vida e evolução para a possível cura, como sugerido por Ottaviani et al.,(2012).

Segundo Ottaviani et al., (2012) um motivo de limitação das pesquisas realizadas e utilizadas neste trabalho foi o tamanho da amostra selecionada, que em todos os artigos não ultrapassou 30 participantes, o que pode reduzir a confiabilidade dos resultados e sua reprodutibilidade.

O método de ressonância magnética funcional não foi questionado por nenhum dos autores utilizados neste trabalho como impróprio ou incapaz de obter os resultados necessários para avaliação da doença em questão. Pelo contrário, através da qualidade dos resultados obtidos e desenhos de paradigmas que puderam guiar as repostas cerebrais dos pacientes, foi possível compreender que este método pode ser utilizado para futuras pesquisas na área de neurologia e para o progresso de pesquisas sobre o transtorno de pânico, elucidando ainda mais como este transtorno afeta as diversas regiões encefálicas e buscar melhorias nos tratamentos já disponíveis.

6 CONCLUSÃO

O transtorno de pânico faz parte de um conjunto de desordens psiquiátricas que atualmente estão em foco para estudos mais aprofundados e investigativos de como tais doenças influenciam no funcionamento cerebral, podendo ser analisada sua interferência negativa na parte fisiológica, com alterações funcionais, aliando a imagem estrutural da ressonância magnética convencional.

O pânico, assim como o grupo de outros transtornos de ansiedade no qual está inserido, possui sintomas extremamente incapacitantes, sendo eles psicológicos e físicos, levando a angustia e sofrimento do indivíduo. A taxa de pessoas afetadas no mundo cresce a cada ano, e por esses motivos que estudos sobre esta doença vêm sendo desenvolvidos de forma cada vez mais detalhada e com métodos mais refinados, como por exemplo, a ressonância magnética funcional.

A RMf mostra-se mais eficaz que outros exames de imagem já disponíveis para elucidar os processos cerebrais envolvidos, com o detalhamento necessário para avaliação das áreas corticais, e diferentemente da ressonância magnética convencional, é possível realizar os contrastes necessários na imagem através de atividades cognitivas realizadas durante o exame, que são os paradigmas desenvolvidos por pesquisadores, e dessa forma não é necessária a utilização do contraste convencional.

Pesquisas atuais reafirmam que o estudo funcional através da ressonância magnética é o melhor método disponível para avaliação de distúrbios neurológicos e psiquiátricos, e a constante evolução desse recurso deve continuar auxiliando os processos de investigação para esclarecer ainda mais como estes distúrbios alteram o desempenho cerebral dos indivíduos afetados, podendo através de seus resultados sugerir intervenções terapêuticas e farmacológicas.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. 948 p.

ARMONY, Jorge L.; TREJO-MARTÍNEZ, David; HERNÁNDEZ, Dailett. Resonancia Magnética Funcional (RMf): Principios y aplicaciones en Neuropsicología y Neurociencias Cognitivas. **Revista Neuropsicologia Latinoamericana**, Verdun, v. 4, n. 2, p.1-15, abr. 2012.

BERNIK, Marcio Antonini; SANTOS, Guilherme Spadini dos; LOTUFO NETO, Francisco. Transtornos de ansiedade: Transtorno de pânico e agorafobia. In: LOUZÃ NETO, Mario Rodrigues; ELKIS, Hélio. **Psiquiatria Básica**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007. Cap. 22. p. 298-307.

BEUTEL, Manfred E. et al. Changes of brain activation pre- post short-term psychodynamic inpatient psychotherapy: An fMRI study of panic disorder patients. **Psychiatry Research: Neuroimaging**, [s.l.], v. 184, n. 2, p.96-104, nov. 2010.

BRANDÃO, Pedro. **Neurologia em foco: Circuito de Papez e o lobo límbico**. 2009. Disponível em: <<http://pedrorpb.blogspot.com/2009/04/circuito-de-papez-e-o-lobo-limbico.html>>. Acesso em: 23 maio 2019.

CARVALHO, Marcele Regine de et al. Current findings of fMRI in panic disorder: contributions for the fear neurocircuitry and CBT effects. **Expert Review Of Neurotherapeutics**, [s.l.], v. 10, n. 2, p.291-303, fev. 2010.

COSCI, Fiammetta. O desenvolvimento psicológico do transtorno de pânico: implicações para a neurobiologia e o tratamento. **Revista Brasileira de Psiquiatria**,

Florença, v. 34, n. 1, p.1-12, jun. 2012.

COSTA, Veridiana Alves de Sousa Ferreira; QUEIROZ, Edilene Freire de. Transtorno de Pânico: Uma Manifestação Clínica do Desamparo. **Psicologia: Ciência e Profissão**, Serra Talhadas, v. 3, n. 31, p.444-455, abr. 2011.

DIAS, Gisele Pereira et al. Current methodological designs of fMRI studies of panic disorder: Can data be compared?. **Psychology & Neuroscience**, [s.l.], v. 4, n. 3, p.391-407, 2011.

DRESLER, Thomas et al. Neural correlates of spontaneous panic attacks. **Journal Of Neural Transmission**, [s.l.], v. 118, n. 2, p.263-269, 4 jan. 2011.

ENGEL, Kirsten et al. Neuroimaging in anxiety disorders. **Journal Of Neural Transmission**. Viena, p. 703-716. 21 jun. 2008.

ENGEL, K. R. et al. Functional MRI activation in response to panic-specific, non-panic aversive, and neutral pictures in patients with panic disorder and healthy controls. **European Archives Of Psychiatry And Clinical Neuroscience**, [s.l.], v. 266, n. 6, p.557-566, 19 nov. 2015.

FERRARI, Maria Cecília Freitas et al. Structural magnetic resonance imaging in anxiety disorders: an update of research findings. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, [s.l.], v. 30, n. 3, p.251-264, set. 2008.

FREIRE, Rafael C.; NARDI, Antonio E.. Transtorno do pânico e sistema respiratório: subtipo clínico e testes de provocação. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, Rio de Janeiro, v. 34, n. 1, p.42-52, jun. 2012.

GRAMBAL, Aleš; HLUŠTÍK, Petr; PRAŽKO, Ján. What fMRI can tell us about panic disorder: bridging the gap between neurobiology and psychotherapy. **Neuroendocrinology Letters**, Olomouc, v. 36, n. 3, p.1-12, ago. 2015.

HAUSER, Stephen L.. **Neurologia clínica de Harrison**. 3. ed. Porto Alegre: Amgh, 2015.

KANDEL, Eric R. et al. **Princípios de Neurociências**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. 1496 p.

LENT, Roberto et al. **Neurociência da Mente e do Comportamento**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016. 356 p. (28).

LENT, Roberto. **Cem Bilhões de Neurônios?** : Conceitos Fundamentais de Neurociência. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2010. 765 p. (2).

MANFRO, Gisele Gus et al. Terapia cognitivo-comportamental no transtorno de pânico. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, Porto Alegre, v. 30, n. 2, p.81-87, out. 2008.

MONTIEL, José Maria et al. Pensamentos negativos automáticos em pacientes com transtorno do pânico. **Liberabit**, Lima, v. 20, n. 2, p.239-249, jul. 2014.

NARDI, Antonio Egidio; QUEVEDO, João; SILVA, Antônio Geraldo da. **Transtorno de Pânico: teoria e clínica**. Porto Alegre: Artmed, 2013.

NUNES, Patrícia R.; TECELÃO, Sandra R.; NUNES, Rita G.. Ressonância magnética funcional: mapeamento do córtex motor através do efeito BOLD. **Saúde & Tecnologia**, Lisboa, v. 2, n. 2, p.1-8, jun. 2014.

OLIVEIRA, Geraldo Andrade de. **O uso da teoria da decisão como ferramenta de apoio para as decisões médicas:** um estudo de caso sobre ressonância magnética funcional (RMf). 2010. 96 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Produção) - Curso de Engenharia de Produção, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2010.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. (OMS). **CID-10, Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde.** 3. ed. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo. 1996. 1200 p.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). **Depressão e Outros Transtornos Mentais Comuns: Estimativas Globais de Saúde.** 1. ed. Genebra: OMS, 2017. 24 p.

OTTAVIANI, Cristina et al. Amygdala responses to masked and low spatial frequency fearful faces: a preliminary fMRI study in panic disorder. **Psychiatry Research: Neuroimaging**, Bologna, v. 203, n. 2-3, p.159-165, ago. 2012.

PANNEKOEK, Justine Nienke et al. Aberrant limbic and salience network resting-state functional connectivity in panic disorder without comorbidity. **Journal Of Affective Disorders**, [s.l.], v. 145, n. 1, p.29-35, fev. 2013.

SALUM, Giovanni Abrahão; BLAYA, Carolina; MANFRO, Gisele Gus. Transtorno do pânico. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**, [s.l.], v. 31, n. 2, p.86-94, 2009.

SUS. **Transtorno de pânico: protocolo clínico:** Protocolo da Rede de Atenção Psicossocial, baseado em evidências, para o acolhimento e o tratamento do transtorno de pânico. 1. ed. Santa Catarina: [s.n], 2015. 13 p.

WESTBROOK, Catherine; TALBOT, John; ROTH, Carolyn Kaut. **Ressonância magnética: aplicações práticas.** 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. 373 p.