

» ISABELLA ALMEIDA

O medo é uma das respostas mais importantes para a sobrevivência das espécies. Diante de uma ameaça, o cérebro precisa reconhecer o perigo rapidamente e preparar o corpo para agir. Podemos lutar, fugir ou apenas congelar. Embora essa reação seja essencial para proteger a vida, o medo nem sempre desaparece quando a ameaça acaba. Estudos recentes abordam como esse ele se desenvolve e por que, em algumas situações, o cérebro permanece em estado de alerta, fazendo com que essa emoção se transforme em ansiedade persistente.

Durante muito tempo, a amígdala cerebral foi considerada uma das principais estruturas responsáveis pela resposta ao medo. Ela participa do reconhecimento de situações ameaçadoras e dispara rapidamente quando um perigo é identificado. Entretanto, novas pesquisas mostram que a reação ao medo é muito mais complexa.

Cientistas do Instituto Salk, nos Estados Unidos, identificaram, em camundongos, uma pequena região próxima à amígdala chamada zona de transição amigdaloesfria, ou ASt. Essa área parece ajudar a explicar por que algumas respostas defensivas permanecem mesmo depois do surgimento inicial do perigo. Enquanto os neurônios da amígdala apresentam uma resposta rápida e breve, as estruturas da ASt permanecem ativas por mais tempo.

Experimentos mostraram que a ativação da ASt pode provocar comportamentos como congelamento e esquivia. Já a inibição de determinados neurônios dessa região reduziu respostas relacionadas ao medo. Os resultados sugerem que o ASt pode funcionar como uma espécie de ponte entre a identificação emocional de uma ameaça e a manutenção das ações necessárias para enfrentá-la.

Thiago Taya, neurologista e neuroimunologista do Hospital Brasília Águas Claras, da Rede Américas, destaca que o mecanismo de persistência de uma memória, sensação ou estímulo é extremamente complexo e envolve nuances bem específicas de cada pessoa e mecanismos neuronais comuns a todo mundo. “Então, só a intervenção na região da ASt talvez não seja a solução para transtornos psiquiátricos como fobias e transtorno de estresse pós-traumático.”

Outra pesquisa, realizada por cientistas do St. Jude Children’s Research Hospital, também nos Estados Unidos, acrescenta uma nova peça a esse complexo circuito. Os pesquisadores estudaram os chamados neurônios C1, células produtoras de epinefrina localizadas em uma região do cérebro conhecida como RVL. Essas estruturas também parecem participar da maneira como o cérebro mantém o estado de alerta depois de uma experiência estressante.

### Reação ao estresse

Em situações de estresse, os neurônios C1 normalmente aumentam sua atividade por um período limitado. Porém os cientistas descobriram, em modelos animais, que quando são ativados de maneira prolongada, podem contribuir para uma resposta de ansiedade que permanece por vários dias — em alguns experimentos, por até uma semana. Esses neurônios também aumentam a atividade da substância cinzenta periaquedutal, uma região envolvida na coordenação das respostas ao estresse e ao medo.

Os trabalhos ajudam a mostrar que o medo não é apenas um instante de reação diante de uma ameaça. Ele envolve uma

# O ALARME que não DESLIGA

O medo faz o cérebro detectar ameaças rapidamente e preparar o corpo para a ação. Mas essa defesa natural nem sempre vai embora com o perigo. Estudos buscam entender como o processo funciona e trabalha em vigilância máxima

Imagem de cookie\_studio no Magnific



O medo ativa o corpo para a ação. As respostas incluem luta, fuga ou congelamento

rede de regiões cerebrais que identifica o perigo, prepara o organismo para responder e, em determinadas circunstâncias, mantém o cérebro em estado de vigilância

mesmo depois que a situação já passou.

Os cientistas acreditam que essa permanência pode ser útil quando existe uma ameaça real e contínua. No

entanto, quando o sistema de alerta continua ativado por tempo excessivo, pode contribuir para problemas relacionados à ansiedade, ao pânico, a

### Palavra de especialista



Arquivo cedido

### Resposta neurobiológica

“O medo é uma resposta de proteção coordenada por uma rede cerebral. A amígdala participa da identificação de possíveis ameaças; o hipocampo ajuda a contextualizar a situação; e o córtex pré-frontal contribui para avaliar e regular essa resposta. Essas estruturas também ativam circuitos autonômicos, responsáveis por manifestações como aumento dos batimentos cardíacos, sudorese e aumento da frequência respiratória. É importante lembrar que o medo não é apenas uma sensação psicológica: é uma resposta neurobiológica que envolve cérebro e corpo. Ele é fundamental para nossa sobrevivência. O problema surge quando essa resposta é ativada de forma excessiva ou inadequada, mesmo na ausência de uma ameaça real. Por isso, sintomas de medo intenso devem ser compreendidos dentro do contexto clínico, sem atribuí-los automaticamente a uma doença neurológica.”

**Natalia Nasser Ximenes,**  
eurologista do Hospital Santa Lúcia

fobias e ao estresse pós-traumático. É justamente por isso que eles insistem na necessidade de compreender os circuitos responsáveis pelo medo, abrindo assim, caminhos para o desenvolvimento de tratamentos mais específicos.

Apesar de os trabalhos terem sido realizados em modelos animais, eles revelam que o medo, portanto, não está concentrado em uma única região do cérebro. Ele surge da interação entre diferentes circuitos que trabalham para detectar ameaças, organizar respostas defensivas e determinar por quanto tempo o estado de alerta deve permanecer.

Taya diz que os modelos animais apresentam diversas limitações, porque a complexidade estrutural e, principalmente, sociocomportamental do cérebro humano tem suas muitas diferenças em relação ao cérebro de um rato, mas tem grande valia como protótipo para criação de hipóteses. “Pesquisas translacionais são necessárias, que tentam plotar e reproduzir esses achados em tecidos organoides humanos, em tecidos cerebrais cultivados em laboratório, e depois o caminho natural são estudos in vivo, com pessoas reais, e as fases de ensaios clínicos, sempre avaliando riscos, efeitos adversos e benefícios.”

Foto de Marya Barlow para Virginia Tech



Doutorandas trabalham com o neurobiólogo Tim Jarome: diferenças moleculares

específicos de cada sexo.”

“Porém, estamos muito longe de transformar esse achado em medicamento. Primeiro, seria necessário demonstrar que a mesma diferença de poliubiquitinação K27 ocorre no cérebro humano. Depois, compreender quais proteínas são modificadas, como hormônios,

idade e outras variáveis interferem nesse processo e, principalmente, verificar se modificar essa via consegue diminuir memórias traumáticas sem prejudicar memórias normais importantes. Só depois viriam estudos de segurança e ensaios clínicos em seres humanos”, completou. (IA)

## Tratamento personalizado

As mulheres têm o dobro da probabilidade dos homens de desenvolver transtorno de estresse pós-traumático (TEPT). Um estudo da Virginia Tech, nos Estados Unidos, revela que o cérebro feminino forma memórias de medo usando um processo molecular não observado nos homens. O trabalho foi publicado na revista *Behavioural Brain Research*.

Os resultados sugerem que os tratamentos para o TEPT precisam ser adaptados de forma diferente para pacientes do sexo feminino e masculino, afirmou o pesquisador principal do estudo, Timothy Jarome, professor associado de neurobiologia. “As mulheres têm maior probabilidade de desenvolver TEPT do que os homens, mas não relatam vivenciar mais eventos traumáticos. Isso aponta para um mecanismo neurobiológico que é acionado nas mulheres durante um evento traumático e pode ajudar a explicar a diferença que observamos no transtorno.”

O estudo identificou uma marca molecular no cérebro, até então não estudada, conhecida como poliubiquitinação K27, que parece desempenhar um papel fundamental

na forma como o órgão feminino armazena memórias de medo.

Utilizando ratos, os pesquisadores examinaram duas regiões do cérebro ligadas ao medo e à memória: o hipocampo, que ajuda a conectar experiências a lugares, e a amígdala, que processa o medo e a emoção. A equipe descobriu que os níveis de poliubiquitinação K27 aumentaram no hipocampo de fêmeas após uma experiência de aprendizagem relacionada ao medo, mas não em machos.

### Processos diferentes

Quando os pesquisadores reduziram a ubiquitinação K27 usando uma técnica de edição genética, descobriram que as fêmeas tinham dificuldade em reter a memória, enquanto os machos não foram afetados. “Só porque homens e mulheres conseguem aprender ou lembrar a mesma experiência não significa que o processo cerebral que leva a isso seja o mesmo”, disse Jarome.

Na amígdala, a equipe não observou nenhuma mudança significativa nos níveis

de poliubiquitinação K27 após a tarefa de aprendizagem do medo. Para os cientistas, esse resultado foi surpreendente. “Normalmente, esperaríamos que a amígdala fosse o local onde isso aconteceria, porque é muito importante para as emoções. Mas vimos isso em uma região de memória mais ampla, e era específico para um dos sexos.”

Os pesquisadores também descobriram que a poliubiquitinação K27 se liga a uma proteína chamada ACAT1 no hipocampo durante a formação da memória em mulheres. A ACAT1 tem sido associada à doença de Alzheimer, o que levanta a possibilidade de que ela possa desempenhar um papel tanto na formação quanto na perda da memória.

Para Maciel Pontes, médico neurologista em Brasília, o estudo abre uma porta para uma futura medicina mais individualizada, mas ainda não oferece um tratamento para TEPT baseado em K27. “É uma possibilidade futura e essa é uma das implicações levantadas pelos próprios pesquisadores. Eles sugerem que tratamentos voltados à memória ou ao transtorno talvez precisem considerar mecanismos biológicos