



Revista Latinoamericana de Psicología
ISSN: 0120-0534
direccion.rlp@konradlorenz.edu.co
Fundación Universitaria Konrad Lorenz
Colombia

Becerra-García, Andrea Milena; Madalena, Ana Cristina; Estanislau, Célio; Rodríguez-Rico, Javier Leonardo; Dias, Henrique; Bassi, Ari; Chagas-Bloes, Diogo Antonio; Morato, Silvio
Ansiedad y miedo: su valor adaptativo y maladaptaciones
Revista Latinoamericana de Psicología, vol. 39, núm. 1, 2007, pp. 75-81
Fundación Universitaria Konrad Lorenz
Bogotá, Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=80539107>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

Revista Latinoamericana de Psicología
2007, volumen 39, Nº 1, 75-81

ANSIEDAD Y MIEDO: SU VALOR ADAPTATIVO Y MALADAPTACIONES

ANDREA MILENA BECERRA-GARCÍA, ANA CRISTINA MADALENA, CÉLIO ESTANISLAU,
JAVIER LEONARDO RODRÍGUEZ-RICO y HENRIQUE DIAS
Universidad de São Paulo, Brasil

ARI BASSI
Universidad Federal de Londrina, Brasil

DIOGO ANTONIO CHAGAS-BLOES
Pontifícia Universidad Católica, Poços de Caldas, Brasil
y
SILVIO MORATO¹
Universidad de São Paulo, Brasil

ABSTRACT

The set of answers emitted by the organisms in response to a real or potential danger is called the Anxiety State. This state, of evolutionary importance, appears when a strong danger or risk is detected, and in response to ambiguous threat stimuli that could be of innate or learned nature. A low level of anxiety is beneficial for the animals as a fundamental resource of protection of the individual against physical and social dangers. The neural basis responsible by such states would be the oldest cerebral areas, preserved in many species, that are crucial for the control of the emotions, and whose malfunctions lead to mood disorders. Many experimental models have been developed to help the study of behaviors and neural basis of the anxiety state, providing tools that collaborate not only to the therapeutics of pathologies, but also to the better understanding of the world of the emotions.

Key words: anxiety, fear, emotion, animal models.

RESUMEN

El conjunto de respuestas emitidas por diferentes especies frente a un peligro real o potencial se conoce como Estado de Ansiedad. Este estado, de importancia evolutiva para las especies, aparece cuando se detecta un peligro o amenaza o ante la presencia de estímulos ambiguos, innatos o aprendidos, que indican una amenaza. Así, un determinado nivel de ansiedad es benéfico para los

Continúa

¹ Correspondencia: SILVIO MORATO, Faculdade de Filosofia, Ciencias e Letras de Ribeirão Preto – USP, Av. Bandeirantes, 3900, Ribeirão Preto, SP, 14040-901, Brasil. Correo electrónico: smorato@ffclrp.usp.br

animales, siendo un recurso fundamental de protección contra peligros físicos y sociales. Los substratos neurales responsables por tales estados, corresponden a áreas cerebrales antiguas, preservadas en muchas especies y críticas para el control de las emociones que al sufrir alteraciones en su funcionamiento producen disturbios del comportamiento. Diversos modelos experimentales se han desarrollado para estudiar los componentes conductuales y sustratos neurales implicados en el estado de ansiedad y su utilización ya está suministrando herramientas para complementar la comprensión de diversas patologías y conocimiento del mundo de las emociones.

Palabras clave: ansiedad, miedo, emoción, modelos animales.

Todos hemos sentido algo desagradable en determinadas situaciones. Eso puede observarse, por ejemplo, en situaciones como participar de una entrevista para conseguir empleo, ser llamado a la oficina del jefe sin saber el motivo, pedirle a una chica que sea su novia, hablar en público, caminar en la noche por un área peligrosa de la ciudad, entrar en un lugar oscuro y desconocido y otros numerosos escenarios que despiertan sensaciones desagradables. En cada una de estas situaciones, puede sentirse un frío en el estomago, boca seca, manos sudadas, palpitaciones, atención aumentada a lo que pasa a su alrededor, tensión muscular, incapacidad de reaccionar, todo vinculado a una sensación desgradable de la cual, si fuera posible, se escaparía.

Este conjunto de respuestas emitidas por los organismos define lo que se conoce como *ansiedad* o, más ampliamente, *estado de ansiedad*. Muchos animales también son capaces de pasar por estados semejantes y se puede argumentar que otros, de menor complejidad cerebral, también puedan exhibir estados equivalentes. De una forma general, este estado aparece cuando se detecta un peligro o amenaza potencial o ante la presencia de estímulos ambiguos. En estos casos, la amenaza es indicada por estímulos, innatos o aprendidos, que señalan peligro, por ejemplo, el olor de un predador puede indicar la presencia próxima del mismo, permitiendo al animal esconderse, abandonar el lugar o ejecutar cualquier otro comportamiento que impida el contacto directo con el predador.

En presencia de estos estímulos indicadores de peligro potencial ocurren principalmente comporta-

mientos clasificados por algunos autores como “evaluación de riesgo”. Tales comportamientos pueden ser observados en situaciones naturales, en laboratorios o en situaciones cotidianas, como es el caso cuando ante la posibilidad de lluvia, un individuo mira con atención para el cielo antes de salir de su casa. O, antes de salir de la cueva, un animal observa cuidadosamente los alrededores para poder detectar un eventual peligro. O también, mirar para los dos lados antes de atravesar una calle con bastante movimiento. Puede notarse que los ejemplos anteriores describen *evaluación de riesgo* y no el estado de ansiedad. Este último sucedería en función de la probabilidad de ocurrencia del peligro: cuanto más probable, más intensa la ansiedad. La evaluación de riesgo, por otro lado, tiende a ocurrir más cuando la posibilidad de amenaza es más remota.

Cuando el peligro está presente y muy próximo, el conjunto de respuestas y sensaciones predominantes se denomina *miedo*. Las respuestas fisiológicas son muy similares a las presentadas en la ansiedad pero las respuestas comportamentales pueden ser diferentes. En el caso de la ansiedad, inicialmente se presenta lo que ya fue descrito como evaluación de riesgo, además de un estado de alerta tenso, inhibición comportamental y, si es posible, evitación de la situación. En el caso del miedo, las respuestas comportamentales pueden variar con la distancia del estímulo amenazador. Amenazas más lejanas, que dan al individuo un poco de seguridad, como en el caso del predador detectado por la presa a una distancia segura, el comportamiento presentado puede ser el de huida cautelosa, en caso de que exista una ruta segura de salida, o la inmovilidad, que

le permite al animal minimizar el riesgo de ser visto. Cuando el peligro está próximo, los animales adoptan estrategias comportamentales vigorosas, pudiendo exhibir respuestas defensivas como huida descontrolada o, en último caso lucha o ataque en la tentativa de incomodar al predador y evitar ser capturado. Basados en estudios farmacológicos y clínicos, estos comportamientos de huida fueron asociados al tipo de comportamientos que suceden en el trastorno de pánico exhibido por humanos.

La Tabla 1 ilustra la noción central de que la distancia de la amenaza es el determinante de la emoción presentada por los animales y, claro, activando las áreas cerebrales que median estas emociones así como disparan las respuestas comportamentales que las acompañan. Otras áreas cerebrales están también relacionadas pero las mencionadas en la tabla son las más importantes para la aparición del cuadro completo.

TABLA 1

Tipos de comportamiento y áreas neurales relacionadas con el control de la emoción en función de la proximidad de la amenaza. (Basado en Graeff y Guimarães, 1999)

| | Tipo de Amenaza | | |
|----------------------|------------------------------------|--|--|
| | Potencial | Distante | Próxima |
| Comportamiento | Evaluación de riesgo | Congelamiento | Huida, amenaza y lucha |
| Estructuras críticas | Amígdala, Sistema Septo-hipocampal | Amígdala, sustancia gris, periacueductal ventral | Amígdala, sustancia gris periacueductal dorsal |
| Emoción | Ansiedad | Miedo | Pánico |

Algunos autores afirman que un importante desencadenador del estado de ansiedad es la presencia de un conflicto, en el cual el individuo necesita escoger entre dos situaciones simultáneas e incompatibles entre si: la elección de una elimina la otra alternativa. Este conflicto puede ser del tipo aproximación-evitación, involucrando una situación atrayente o recompensadora y otra aversiva o desagradable. Así, al evitar la situación aversiva evita también la recompensadora mientras que aceptar la recompensadora trae junto la situación aversiva. Una situación típica y bastante conocida es la de la rata privada de agua que al oprimir una palanca recibe una gota de agua y también recibe choque eléctrico en las patas. Para evitar el choque el animal debe parar de presionar la palanca, pero si no la presiona no recibe agua. Otro caso es aquel en el que necesitamos estudiar para un examen al día siguiente al mismo tiempo que tenemos una buena fiesta en la víspera. La fiesta es una situación más agradable (recompensadora) mientras que estudiar

puede ser desagradable: la elección de una de las situaciones perjudicará la otra. Otros tipos de conflicto consisten en la elección de tan sólo una de dos situaciones agradables o recompensadoras (aproximación-aproximación) o evitar sólo una de dos situaciones aversivas (evitación- evitación).

El buen desempeño en la solución de estos conflictos junto con el estado de alerta producido por niveles bajos de ansiedad garantiza la supervivencia del individuo. Esto muestra que un determinado nivel (no exagerado) de ansiedad es beneficioso para los animales. Permite también levantar la perspectiva evolutiva según la cual la ansiedad es un recurso fundamental de protección del individuo contra peligros físicos y sociales, en la ausencia de la cual consecuencias desadaptativas pueden suceder. Como en otras adaptaciones, ese tipo de ansiedad fue seleccionado por atribuir ventajas a los organismos que las poseen. Con esto, la selección natural permite a los animales evitar amenazas sin

que necesiten entrar en contacto directo con los peligros del ambiente. Así, las respuestas fisiológicas y comportamentales que componen el estado de ansiedad son, del punto de vista evolutivo, perfectamente normales y adaptativas.

Comportamientos emitidos en situaciones de ansiedad como los citados arriba, tienen una larga distribución y continuidad filogenética, sugiriendo que la ansiedad sea un sistema comportamental con el mismo origen evolutivo (homólogo) entre los mamíferos y otros animales. Ya desde los trabajos pioneros de Charles Darwin (1872) al final del siglo diecinueve, las semejanzas entre los aspectos comportamentales de las emociones fueron resaltadas en diversas especies. Por su parte, LeDoux (1995) ya en el final del siglo veinte, mostró que el sistema neural involucrado en las condiciones de peligro, real o potencial, es equivalente a lo largo de la filogénesis, siendo muy similar en todos los vertebrados. A pesar de algunas diferencias en la organización neural, los estados de ansiedad y miedo cumplen la misma función: impedir que los organismos entren en contacto directo con los peligros del ambiente. Tal semejanza sugiere que esas capacidades fueron heredadas de un ancestro común, probablemente muy antiguo, justificando así el estudio de las emociones en animales para la comprensión de las mismas en humanos.

De esta forma, las bases neurales responsables por tales estados serían áreas cerebrales embriológicamente antiguas, y preservadas en muchas especies. Algunas estructuras han sido tradicionalmente consideradas en el estudio de la regulación de esos estados emocionales (Graeff, 1994). En el caso de la ansiedad, donde el peligro es potencial, las estructuras generalmente investigadas son la amígdala y el sistema septo-hipocampal, ambas pertenecientes al sistema límbico. Estas estructuras funcionarían como una interfase, recibiendo informaciones que llegan de los diferentes sistemas sensoriales, asociándolas con las memorias ya almacenadas por el hipocampo e interpretándolas como emocionalmente relevantes o no, para posteriormente coordinar la emisión de respuestas. El sistema septo-hipocampal es el principal componente del *sistema de inhibición comportamental*,

encargado de respuestas como la de evaluación de riesgo. Ya en el caso del miedo, cuando la amenaza es real y próxima, el sistema regulador sería el denominado *sistema de activación comportamental*, formado por estructuras como el hipotálamo, amígdala y sustancia gris periacueductal, que controlan respuestas como huida y lucha.

Estudios realizados sobre todo en los años 60 con los benzodiazepínicos (sustancias que interactúan con receptores gabaérgicos) demostraron que el principal neurotransmisor inhibitorio –el ácido gamaminobutírico (GABA)– estaba relacionado en la regulación del estado de ansiedad (Kalueff y Nutt, 2006). La acción del GABA, según estos estudios, sería la de inhibir estructuras inductoras de ansiedad. Posteriormente, otros estudios mostraron que la serotonina, también es parte importante de la neurotransmisión en esos sistemas. El aumento generalizado de la acción serotoninérgica en las estructuras envueltas en la modulación de la ansiedad con el uso de fármacos en la clínica inhibe el surgimiento del estado de ansiedad.

La exacerbación del funcionamiento de las estructuras reguladoras de la ansiedad interfiere de manera significativa en el organismo como un todo, ocurriendo respuestas exageradas frente a estímulos amenazadores e intensificando sensaciones desagradables. Así, amenazas que serían leves o insignificantes a otros pasan a producir respuestas fisiológicas y comportamentales equivalentes a amenazas graves.

Diversos modelos experimentales se han desarrollado para auxiliar el estudio de los comportamientos y sustratos neurales implicados en el estado de ansiedad, así como para el desarrollo de estrategias terapéuticas. Algunos de estos modelos de ansiedad incluyen procedimientos con humanos, sin embargo son utilizados mucho menos que los modelos animales por razones éticas y económicas. Los modelos animales de ansiedad son comúnmente utilizados para el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos, para investigar los mecanismos de acción de las drogas, así como la fisiopatología de los trastornos psiquiátricos. Con todo esto, las investigaciones con humanos constituyen una conexión útil

y necesaria entre los modelos animales y los trastornos tratados en situaciones clínicas.

En los modelos con humanos es posible inducir ansiedad exponiendo al individuo a situaciones experimentales aversivas, en las cuales se pueda registrar medidas indicadoras del estado de ansiedad. Una medida comúnmente utilizada es el registro de la conductancia de la piel: un incremento en la actividad de las glándulas sudoríparas de las manos acompaña los estados de ansiedad, aumentando la conductancia de la piel, fácilmente mesurable con un galvanómetro. Un modelo que hace uso de esta medida es el condicionamiento aversivo a tonos acústicos. Sonidos inicialmente neutros son asociados a leves choques eléctricos aplicados en los dedos de la mano hasta que su presentación provoque aumentos (respuesta condicionada) de la conductancia de la piel del sujeto. Después de este condicionamiento, los sonidos aunque sean presentados solos, son capaces de aumentar la conductancia de la piel, sugiriendo que estímulos aleatorios del ambiente (no necesariamente amenazadores) pueden, a través de asociaciones de esta naturaleza, desencadenar un estado de ansiedad que puede ser muy prolongado.

Otro modelo muy utilizado en humanos fue desarrollado originalmente por McNair y colaboradores (1982), denominado simulación de hablar en público. En este test, los sujetos preparan un discurso y después hablan frente a una videocámara, habiendo sido previamente informados de que la grabación sería presentada a una platea. Las medidas fisiológicas (como presión arterial y ritmo cardíaco), psicométricas (de estados subjetivos de ansiedad) y comportamentales se encuentran intensificados por este tipo de situación.

Graeff y colaboradores (2003) utilizaron los modelos descritos anteriormente para estudiar los efectos de drogas reguladoras de la ansiedad sobre el comportamiento de voluntarios sanos y de pacientes con trastornos de ansiedad. Las evidencias de este estudio permitieron concluir que los procedimientos de condicionamiento aversivo a tonos son procedimientos basados en el condicionamiento clásico de ansiedad anticipatoria. La sensibilidad de

estos modelos a los ansiolíticos benzodiazepínicos sugiere que los comportamientos presentados, así no sean patológicos, estarían siendo mediados por las mismas estructuras y neurotransmisores responsables por la producción de los comportamientos y emociones (estos sí patológicos) presentes en el trastorno de ansiedad generalizada. De forma diferente, el modelo de simulación de hablar en público es resistente a las benzodiazepinas y sensible a las drogas que afectan la neurotransmisión serotoninérgica. Este perfil farmacológico y las evidencias epidemiológicas de otros estudios sugieren que el estado emocional generado por el modelo de hablar en público representa una respuesta específica de la especie humana y que las estructuras moduladoras responsables serían las mismas que están activas en los ataques de pánico y en la fobia social.

Para facilitar la investigación pre-clínica de la ansiedad, varios modelos animales fueron desarrollados basándose en el presupuesto de que hay una continuidad entre las especies como ya se discutió arriba. Hay más de treinta modelos animales utilizados en el estudio de la ansiedad. Algunos de ellos utilizan respuestas condicionadas, como es el caso de la *respuesta emocional condicionada* (Holland, 1985). Este procedimiento consiste en parear un estímulo neutro (auditivo, visual u otro) con un estímulo incondicionado (por ejemplo, choque eléctrico en las patas). Después de la asociación, la presentación del estímulo inicialmente neutro, pasa a producir reacciones emocionales como congelamiento, piloerección, defecación y micción, respuestas que inicialmente solo eran emitidas en la presencia del choque. El aumento de la frecuencia y magnitud de estas respuestas es considerado un indicador de ansiedad.

Un caso particular de este paradigma estudia las consecuencias del pareamiento sobre las respuestas comportamentales de los animales. Es el caso de la *supresión condicionada*, procedimiento descrito por Estes y Skinner en el final de la primera mitad del siglo veinte (Estes y Skinner, 1941). Ellos entrenaron ratas a apretar una palanca para recibir recompensa. Cuando los animales estaban entrenados, los investigadores ocasionalmente presentaban

un sonido neutro por algún tiempo, al fin del cual aplicaban choque eléctrico en las patas de los animales. Después de algunas sesiones, las ratas paraban de apretar la palanca una vez que el sonido se iniciaba, indicando que el sonido se volvía aversivo por estar condicionado al choque y reducía la frecuencia de respuestas. La reducción en la frecuencia de presiones de la palanca después de la asociación con el choque es considerada un indicador de ansiedad: cuanto mayor la supresión (esto es, menor frecuencia de respuestas), mayor el grado de ansiedad.

Geller y Seifter (1962) crearon una condición de conflicto que se volvió conocida como *test de conflicto de Geller y Seifter*. En este test, en determinados momentos de la sesión un sonido indica que todas las respuestas de presionar la palanca serán seguidas de recompensa así como de choque en las patas (castigo) mientras que en otros momentos no hay sonido y algunas de las respuestas son seguidas de recompensa. Por tanto en una de las condiciones se establece un conflicto entre conseguir la recompensa y simultáneamente recibir un choque eléctrico. Este tipo de pareamiento hace que el animal trabaje menos. Estos procedimiento, sin embargo, fueron muy criticados por mezclar muchas variables (entrenamiento prolongado, esquemas de refuerzo y castigo, privación de los animales, además de la manipulación prolongada de los mismos).

Intentando evitar esas críticas, otros modelos utilizaron respuestas más naturales de la especie, y por eso son considerados modelos etológicos (Blanchard, Blanchard y Rodgers, 1991). Este término es inadecuado ya que, de cierto modo, todo comportamiento es “etológico” (al final, los animales también aprenden en la naturaleza). Algunos ejemplos son: el *test del campo abierto (open-field)*, que consiste en colocar el animal en el centro de una arena iluminada, y registrar la actividad locomotora, el porcentaje de tiempo gasto en el área central y defecación, son consideradas indicadores de ansiedad (Prut y Belzung, 2003). El *test de la tabla de agujeros (hole-board)* consiste en colocar al animal en una arena con agujeros en el piso (frecuentemente 4), en los cuales el animal puede colocar la cabeza (File y Wardill, 1975). Aumentos

en la frecuencia y en el tiempo de colocar la cabeza en el agujero y la actividad locomotora son indicadores de reducción de los niveles de ansiedad. El *test de transición claro-oscuro (light-dark test)* consiste en colocar al animal en un compartimiento oscuro del cual podrá pasar para un compartimiento iluminado a través de una abertura en la pared que separa los dos compartimientos. La frecuencia de transiciones entre los compartimientos es un indicador de ansiedad: cuanto mayor el número de transiciones menor la ansiedad (Ascote, Bourin y Dhonnchadha, 2001).

La separación de crías de sus madres por un periodo de tiempo también es utilizado como modelo de ansiedad, registrándose las *vocalizaciones ultrasónicas* emitidas por las crías como índice de ansiedad: cuanto mayor el número de vocalizaciones mayor la ansiedad (Bell y colaboradores, 1974).

Uno de los modelos animales de ansiedad más utilizados actualmente es el *laberinto en cruz elevado (elevated plus-maze)* (Carobrez y Bertoglio, 2005). El aparato, en forma de cruz, está compuesto por dos brazos abiertos, dos brazos cerrados y un área central. Una rata o ratón es colocado en el centro del aparato y se le permite la exploración por un periodo de tiempo determinado. Típicamente, se observa que los animales pasan más tiempo explorando los brazos cerrados que los abiertos. Este patrón comportamental resulta del conflicto entre permanecer en los brazos más protegidos aunque con pocos estímulos a ser investigados (los cerrados) y explorar los brazos con más cantidad de estímulos pero potencialmente amenazadores (los abiertos). En este test, son considerados indicadores de ansiedad la frecuencia de entradas y tiempo gasto en los brazos abiertos: cuanto menor la exploración de los brazos abiertos mayor el grado de ansiedad. Coherenteamente, cuando los animales son tratados con tranquilizantes, exploran más los brazos abiertos y por más tiempo.

A lo largo del texto, se pudo verificar que la ansiedad es un estado emocional resultante de presiones adaptativas durante la evolución, lo que garantizó la supervivencia de los individuos dotándolos de capacidades para enfrentarse mejor con

situaciones amenazadoras y potencialmente dañinas. Este estado hace parte de un amplio continuo de emociones que pueden ir desde el simple estado de alerta frente a un estímulo potencialmente amenazador, hasta las respuestas vigorosas que acompañan el miedo y el pánico. Cuando esos estados están exagerados, ocurren frente a estímulos poco intensos (que en otros organismos no desencadenan emociones) u ocurren de manera continuada generando patologías devastadoras como el trastorno de ansiedad generalizada, fobias, ataques de pánico y muchas otras entidades listadas en compendios como la cuarta versión del Manual de Diagnóstico y Estadística de los Trastornos Mentales (DSM-IV, American Psychiatric Association, 1994). Cada

uno de estos niveles de ansiedad puede ser estudiado teórica y experimentalmente de forma diferente con el uso de modelos experimentales. La modulación de estos estados envuelve estructuras cerebrales críticas para el control de las emociones y, cuando su funcionamiento es alterado, producen los mencionados disturbios. El impacto de esos disturbios sobre el desempeño cotidiano del individuo está despertando el interés de investigadores del área de neurociencias. El estudio del comportamiento, de las bases neurales y de posibles estrategias terapéuticas ya está suministrando herramientas que colaboran no sólo con el tratamiento terapéutico de patologías como con el conocimiento completo del mundo de las emociones.

REFERENCIAS

- American Psychiatric Association, (1994) DSM-IV-R. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (revised fourth ed.), APA, Washington, DC.
- Bell R.W., Nitschke W., Bell, N.J. & Zachman, T.A. (1974). Early experience, ultrasonic vocalizations, and maternal responsiveness in rats. *Developmental Psychobiology*, 7, (3), 235-42 .
- Blanchard, D.C., Blanchard, R.J. & Rodgers, R.J. (1991). Risk assessment and animal models of anxiety. In: Olivier B, Mos J, Slanger JL, editors. *Animal models in psychopharmacology*, Birkhauser Verlag AG: Basel. 117-34.
- Carobrez, A.P. & Bertoglio, L.J. (2005). Ethological and temporal analyses of anxiety-like behavior: the elevated plus-maze model 20 years on. *Neuroscience Biobehavioral Reviews*, 29, (8), 1193-205.
- Darwin, C.(1872). *The expression of emotions in man and animals*. Oxford University Press, Oxford.
- Estes, W.K. & Skinner, B.F. (1941). Some quantitative properties of anxiety. *Journal of Experimental Psychology*, 29, 390-400.
- File, S.E. & Wardill, A.G. (1975). Validity of Head-Dipping to measure exploration. *Psychopharmacology (Berl.)* , 44, 53-59.
- Geller, I. & Seifter, J. (1962). The effects of mono-urethans, di-urethans and barbiturates on a punishment discrimination. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 136, 284-8.
- Graeff, F.G. (1994). Neuroanatomy and neurotransmitter regulation of defensive behaviors and related emotions in mammals. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 27, 811-829.
- Graeff, F.G. & Guimarrães, F.S. (1999). *Fundamentos de psicofarmacología*. São Paulo: Editora Atheneu.
- Graeff, F.G., Parente, A., Del-Ben C.M. & Guimaraes F.S. (2003). Pharmacology of human experimental anxiety. *Brazilian Journal Medical Biological Research*, 36, 421-432.
- Hascoet, M., Bourin, M. & Dhonnchadha, B.A. (2001). The mouse light-dark paradigm: a review. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 25, (1), 141-66.
- Holland, P.C. (1985). Element pretraining influences the content of appetitive serial compound conditioning in rats. *Journal of Experimental Psychology. Animal Behavior Processes*, 11, (3), 367-87.
- Kalueff, A.V. & Nutt, D.J. (2006). Role of GABA in anxiety and depression. *Depress Anxiety. Depression and Anxiety*, in press.
- LeDoux, J.E. (1995). Emotion: clues from the brain. *Annual Review of Psychology*, 46:209-235.
- McNair, D.M., Frankenthaler, L.M., Czerlinsky, T., White, T.W., Sasson, S. & Fisher, S. (1982). Simulated public speaking as a model of clinical anxiety. *Psychopharmacology*, 77, 7-10.
- Prut, L. & Belzung, C. (2003). The open field as a paradigm to measure the effects of drug on anxiety-like behaviors: a review. *European Journal of Pharmacology*, 463, 3-33